



T. C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**COVID-19 PANDEMİSİNİN, KLİNİĞİMİZE BAŞVURAN MİDE,
KOLOREKTAL VE MEME KANSERİ HASTALARININ İLK
BAŞVURUDAKİ EVRELERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Alper Murat İPÖR
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Sami DOĞAN

DÜZCE, 2021

ÖNSÖZ

Tezimin bütün aşamalarında yardımlarını benden esirgemeyen, ihtisas eğitimim boyunca her zaman desteğini gördüğüm danışmanım Doç. Dr. Sami DOĞAN'a çok teşekkür ederim.

İhtisasa başladığım günden itibaren yetişmemde büyük emeği bulunan, meslek hayatım boyunca yararlanacağım çok sayıda bilgi ve tecrübelerini paylaşan, Genel Cerrahi Anabilim Dalı başkanı değerli hocam Prof. Dr. Mevlüt PEHLİVAN'a sonsuz şükranlarımı sunarım.

İhtisas dönemi boyunca bizlere çok şey öğreten, bize yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan saygıdeğer hocalarım, Prof. Dr. Ertuğrul ERTAŞ, Prof. Dr. Emin Sami GÜRLEYİK, Prof. Dr. Mehmet YAŞAR, Prof. Dr. Kemal PEKER, Doç. Dr. İsmet ÖZAYDIN, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fuat ÇETİN hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

5 yıllık asistanlık döneminde ailemden bile daha fazla beraber vakit geçirdiğim, birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli dostum Dr. Mustafa Buğra ATAÖĞLU başta olmak üzere bütün asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Serviste ve ameliyathanede beraber çalıştığım, ekip olarak çalışmaktan her zaman çok zevk duyduğum Hem. Meryem AYKOVAN, Hem. İsmail ÜNER ve Hem. Hacer AK ERGÜN başta olmak üzere bütün sağlık çalışanı arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca hayatım boyunca her zaman yanımda olan, benden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, annem Zehra İPÖR, babam Süleyman İPÖR ve ablam Gülizar Tuğba İPÖR'a şükranlarımı sunarım.

KASIM 2021

Dr. Alper Murat İPÖR

İçindekiler

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. COVID-19	3
2.1.1. Tanımı	3
2.1.2. Epidemiyolojisi.....	4
2.1.3. Etiyolojisi ve patogenezi	5
2.1.4. Klinik etkileri	11
2.1.4. Tedavisi	12
2.2. COVID-19 Pandemisinde Onkolojik Hastalıklar	16
2.2.1. COVID-19 ve mide kanserleri.....	17
2.2.2. COVID-19 ve kolorektal kanserler	20
2.2.3. COVID-19 ve meme kanserleri	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Hasta Seçimi	26
3.2. Patolojik Evrelendirme	27
3.3. İstatistiksel değerlendirme	27
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	47
KAYNAKLAR	48

ÖZET

COVID-19 pandemisinden itibaren, kanser hastalarının kliniklere gelme konusundaki isteksizliği veya sağlık hizmeti veren birimlerde kanser tarama testleri uygulanmalarının ertelenmesi nedeniyle mamografi ve kolonoskopi gibi kanser tarama testlerinin sayılarında lokal düşüşler görülmüştür. Bununla birlikte, COVID-19'un kanser tarama testleri da dahil olmak üzere kanser hastalarına bakım hizmetlerine ani etkilerini ölçen az sayıda çalışma yapılmıştır. Savunmasız bir popülasyon olan kanserli hastalarda, COVID-19'un klinik ve sosyal etkilerini tanımlamak ve doğrulanmış teşhisi olanlarda sonuçları tespit etmek önemlidir. Bu nedenle çalışmamızda Türkiye'de meme, mide ve kolorektal kanser tanısı alan hastaların ilk başvurdaki evrelerini belirlemeyi, pandeminin malignite tanısı alan hastalarda ilk başvuru evrelerine etkilerini ve pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde başvuran hastaların evrelerini karşılaştırmayı amaçladık. Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezinde Genel Cerrahi Kliniğine başvuran 18 yaş ve üzeri kolorektal, meme veya mide kanseri tanısı olan 213 hastanın demografik verileri ve evrelemeleri retrospektif olarak değerlendirilip kaydedildi. Veriler ilk COVID-19 vakasının görüldüğü 11.03.2020 tarihinden önceki 1 yıllık döneme (10.03.2019-10.03.2020) pandemi öncesi ve ilk vakanın görüldüğü tarihten itibaren 1 yıllık döneme (11.03.2020-11.03.2021) pandemi sonrası olarak karşılaştırıldı. Pandemi öncesi dönemde 1 yıl içerisinde 113 kanserli vaka başvurusu yapıldığı ve pandemi sonrası dönemde aynı sürede pandeminin bir sonucu olarak farklı kanser tiplerine bağlı hasta sayılarında azalma olduğu (n=100) görülmüştür. Pandemi sırasında kolorektal kanser tanılı hastaların ilk başvuruda daha ileri evrede olduğu görülmüştür (P= 0.048). Verilerimiz COVID-19 pandemisi sırasında kanser taramalarında ve yeni kanser tanısı insidansındaki düşüşler, gelecekte ileri evre kanserli hasta sayısında artış olasılığının yanı sıra gecikecek testlerin yeniden planlanmasına bağlı olarak kanser tarama prosedürlerine olan talebin artacağını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Kolorektal kanser, Meme kanseri, Mide kanseri, Evreleme

ABSTRACT

Since the COVID-19 pandemic has started, local decreases have been observed in the number of the cancer screening tests including mammography and colonoscopy due to the reluctance of cancer patients to visit the clinics or the postponement of cancer screening tests in the health care units. However, a couple of studies have measured the immediate effects of COVID-19 on the healthcare for cancer patients, including the cancer screening tests. It is crucial to identify the clinical and social impacts of COVID-19 pandemic and to identify outcomes in cancer patients with a confirmed diagnosis who consist of a vulnerable population. Therefore, in our study, we aimed to determine the stages of patients diagnosed with breast, gastric and colorectal cancers at first admission to hospital, to compare the effects of the pandemic on the first admission stages in patients diagnosed with malignancy, and to compare the stages of patients who applied in the pre-pandemic and post-pandemic periods. The demographic data and staging of 213 patients aged over 18 years diagnosed with the colorectal, breast or gastric cancer, who applied to the Department of General Surgery in Duzce University Research and Application Center were evaluated and recorded retrospectively. The data were compared as the pre-pandemic period that was 1-year period before 11.03.2020 when the first case of COVID-19 was detected (10.03.2019-10.03.2020), and as the post-pandemic period that was 1-year period from the date of the first case (11.03.2020-11.03.2021). In the pre-pandemic period, 113 cancer cases were applied within 1 year, and in the post-pandemic period, there was a decrease in the number of patients due to different cancer types as a result of the pandemic (n=100). It was observed that patients diagnosed with colorectal cancer during the pandemic were at a more advanced stage at first admission (P= 0.048). Our data suggest that the demand for the cancer screening procedures and the number of patients with advanced cancer would probably increase in future due to the decreases in frequency of cancer screenings, reduced incidence of new cancer diagnoses during the COVID-19 pandemic as well as the rescheduling of delayed testing owing to pandemic.

Keywords: COVID-19, Colorectal cancer, Breast cancer, Gastric cancer, Staging

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1. Kolorektal kanseri tanısı alan hastaların demografik ve klinik verileri ...	33
Tablo 4. 2. Kolorektal, meme ve mide kanseri hastalarına uygulanan cerrahi prosedürlerin verileri	33
Tablo 4. 3. Meme kanseri tanısı alan hastaların demografik ve klinik verileri	35
Tablo 4. 4. Mide kanseri tanısı alan hastaların demografik ve klinik verileri.....	36



ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 2. 1: SARS-CoV-2 virüs yapılarının ve genomunun şematik gösterimi (56)..... 8
- Şekil 2. 2: SARS-CoV-2 spike proteininin yapısı ve konak reseptörüne bağlanma (58). 8
- Şekil 2. 3: SARS-CoV-2 enfeksiyonunun erken ve geç evrelerinde akciğer mikroçevresinde meydana gelen ve potansiyel olarak uykuda olan meme kanseri hücrelerinin (DBCC'ler) yeniden uyanışında rol oynayan değişiklikler. COVID-19'un erken evresinde (solda), SARS-CoV-2 pulmoner alveollere girer ve hava yolu epitel hücrelerini enfekte ederek ölümüne ve hasarla ilişkili moleküler paternlerin (DAMP'ler) salınmasına yol açar. DAMP'ler, komşu hücreleri aktive ederek, hastalığın geç evresinde (sağda) inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ve aktive edilmiş monositlerin, makrofajların ve nötrofillerin toplanmasıyla sonuçlanan bir inflamatuvar yanıtı başlatır. İkincisi inflamasyon, immün kaçışı ve tromboza katkıda bulunan nötrofil ekstrasellüler tuzakları (NET'ler) üretir. NET'ler ve muhtemelen proinflamatuvar sitokinler, DBCC'lerin yeniden uyanmasına neden olarak metastatik büyümeye ve tümörün nüksetmesine neden olabilir (9)..... 10

KISALTMALAR VE SİMGELER

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACE₂:	Anjiyotensin Reseptörü 2
ACR:	Amerikan Radyoloji Birliği
AJCC:	Amerikan Ortak Kanser Komitesi
AlphaCoV:	Alfakoronavirüs
ASBrS:	Amerikan Meme Cerrahları Derneği
BetaCoV:	Betakoronavirüs
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CDC:	Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri
CoC:	Amerikan Cerrahlar Birliği Kanser Komisyonu
COVID-19:	Koronavirüs Hastalığı 2019
DAMP:	Ölümüne Ve Hasarla İlişkili Moleküler Paternler
DBCC:	Uykuda Olan Meme Kanseri Hücreleri
DCC:	Dormant Kanser Hücreleri
DeltaCoV:	Deltacoronavirus D
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
E:	Küçük Bir Zarf Proteini
ECMO:	Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu
ESMO:	Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği
EUA:	Acil Kullanım İzni
FLOT:	Neoadjuvan Kemoterapi
GammaCoV:	Gamakoronavirüs
HCoV:	İnsan Koronavirüsü
LMWH:	Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin

M:	Matriks Proteini
MERS-CoV:	Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
MSCT:	Mezenkimal Kök Hücre Tedavisi
N:	Nükleokapsid
NAPBC:	Ulusal Akreditasyon Programı
NCCN:	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NET:	Nötrofil Ekstrasellüler Tuzakları
NIH:	Ulusal Sağlık Enstitüleri
oral/IV:	Günde 6 Mg Deksetazon
ORF:	Açık Okuma Çerçevesi
PaO₂/FiO₂:	Arteriyel Oksijenin Kısmi Basıncının Solunan Oksijen Fraksiyonuna Oranı
R1:	Radikal Olmayan Endoskopik Rezeksiyon
RdRp:	RNA Polimeraz
RT-qPCR:	Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
S:	Spike Yüzey Glikoproteini
SARS-CoV-2:	Şiddetli Akut Respiratuar Sendromu Korona Virüsü 2
SpO₂:	Oksijen Satürasyonu
TN:	Üçlü Negatif
VOC:	Verici Varyantlar
VOI:	İlgili Varyantlar
YBÜ:	Yoğun Bakım Ünitesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şiddetli akut respiratuar sendromu korona virüsü 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu Yeni Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19), Çin'in Hubei Eyaleti Wuhan Şehrinde 31 Aralık 2019 tarihinde başlamış, ilk ölüm vakası 11 Ocak 2020'de bildirilmiştir¹. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre 8 Eylül 2021 tarihine kadar dünyada yaklaşık 220 milyonun üzerinde COVID-19 vakası tespit edilmiş ve buna bağlı toplam ölüm oranının yaklaşık 4,5 milyondan fazla olduğu belirlenmiştir^{2,3}. Pandemiye neden olan bu virüsün ulusal ve uluslararası önlemlerin alınmasına ve birçok aşı çalışmasına rağmen bulaş hızla yayılmakta ve pandeminin gelecekteki seyri henüz bilinmemektedir⁴.

SARS-CoV-2 virüsünün, yarasa koronavirüsü ile %95'ten fazla ve SARS-CoV ile %70'ten homolojiye sahip olduğu belirlenmiştir⁵. COVID-19, asemptomatik durumdan akut solunum sıkıntısı sendromuna ve çoklu organ disfonksiyonuna kadar çeşitlilik göstermektedir. Yaygın klinik özellikler arasında ateş, öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, yorgunluk, kas ağrısı ve nefes darlığı tarif edilmiştir. Bu nedenle diğer solunum yolu enfeksiyonlarından radyolojik veya moleküler analiz olmadan ayırt edilemezler. Kuluçka süresi 2 ila 14 gün arasında değişmekte ve ilk haftanın sonunda hastalık pnömoni, solunum yetmezliği ve ölüme sonuçlanabilmektedir. Semptomların başlangıcından dispneye kadar geçen medyan süre 5 gün, hastaneye yatış 7 gün ve akut respiratuar distres sendromu (ARDS) 8 gün olarak belirtilmiştir. Bu ilerleme, çeşitli inflamatuvar sitokinlerdeki aşırı artış ile ilişkilidir⁶. Çalışmalar, virüsün solunum mukozasına giriş yolu reseptör olarak anjiyotensin reseptörü 2'yi (ACE₂) tanımlamıştır⁷.

COVID-19'a bağlı yoğun bakıma yatış ihtiyacı hastaların %25-30'inde görülmektedir. İyileşme ikinci ya da üçüncü haftada başlamaktadır. İyileşen hastaların hastanede kalış süresi ortalama 10 gündür. Advers sonuçlar ve mortalite, yaşlılarda ve komorbiditeleri olanlarda daha yaygındır. Hastanede yatan erişkin hastalarda ölüm oranı %4 ile %11 arasında değişmektedir. Genel vaka ölüm oranının %2 ile %3 arasında olduğu tahmin edilmektedir⁸.

COVID-19, immün hücrelerinin hiperaktivasyonuna neden olarak akciğer inflamasyonuna yol açmaktadır. Son araştırmalar, COVID-19'un, uyku halindeki meme

kanseri hücrelerinin yeniden uyanmasında rol oynayan faktörlerin üretimini indüklediğini göstermiştir. Bu nedenle bu hücrelerin ve bir proinflamatuvar mikro-çevrenin varlığı, meme kanseri reaktivasyonunu destekleyerek pulmoner metastaz riskini artırabilir. COVID-19 ile kanser nüksü arasındaki bağlantıyı doğrulamak için daha fazla çalışma gerekmektedir. Bununla birlikte, COVID-19'lu meme kanseri hastaları için potansiyel riskler konusunda farkındalığın artırılması, metastatik nüksü önlemeye yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesini sağlayabilir⁹.

COVID-19'un ortaya çıkmasından bu yana, virüsün yayılmasını azaltmak için atılan adımlar komorbiditeye sahip hastaları ve yaşlı bireyleri kapsadığı kadar kanser teşhisi alan hastalar için de geçerli olmuştur. COVID-19 ve Kanser Konsorsiyumu^{10,11} ve COVID-19 için ASCO Anketi de dahil olmak üzere, pandeminin kanserli hastalar üzerindeki etkisi hakkında veri toplamak için bir dizi önemli çalışma yürütülmektedir¹². Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kaydedilen raporlara göre kanser hastalarının kliniklere gelme konusundaki isteksizliği veya sağlık hizmeti verenlerin kanser tarama testleri uygulanmalarını ertelemesi nedeniyle mamografi ve kolonoskopi gibi kanser tarama testlerinin sayılarında lokal düşüşler görülmüştür¹³. Bununla birlikte, COVID-19'un kanser tarama testleri de dahil olmak üzere kanser hastalarına bakım hizmetlerine ani etkilerini ölçen az sayıda çalışma yapılmıştır. Pandemi boyunca kanser tanılarının gecikme oranı ve kanserli hastaların yeterli tıbbi bakımları alamamalarına ilişkin sınırlı bilgi mevcuttur. Savunmasız bir popülasyon olan kanserli hastalarda, COVID-19'un klinik ve sosyal etkilerini tanımlamak ve doğrulanmış teşhisi olanlarda sonuçları tespit etmek önemlidir. Bu nedenle çalışmamızda Türkiye'de bir merkezde meme, mide ve kolorektal kanser tanısı alan hastaların ilk başvurudaki evrelerini belirlemeyi, COVID-19 pandemisinin malignite tanısı alan hastalarda ilk başvuru evrelerine etkilerini ve pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde başvuran hastaların evrelerini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

2.1.1. Tanımı

Koronaviridae ailesinin Orthocoronavirinae alt ailesine ait olan koronavirüs, kılıflı pozitif tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Çapları 60 nm ila 140 nm arasında değişen koronavirüsler, yüzeylerinde bulunan karakteristik “taç benzeri” glikoprotein yapıda sivri uçların (spike) varlığı nedeniyle korona (taç) adını almıştır¹⁴. Koronavirüsler dört cins olarak sınıflandırılır: Alfakoronavirüs (alphaCoV), Betakoronavirüs (betaCoV), Deltacoronavirus (deltaCoV) ve Gamakoronavirüs (gammaCoV). Genomik karakterizasyon çalışmaları, yarasaların ve kemirgenlerin alphaCoV ve betaCoV için gen kaynakları olduğunu göstermiştir. Aksine, kuş türleri deltaCoV'lerin ve gammaCoV'lerin gen kaynaklarıdır¹⁵.

Yarasalarda bulunan SARS benzeri CoV ile birlikte SARS-CoV beta-koronavirüs cinsine girer. SARS-CoV-2'nin dahil olduğu Betakoronavirüs (BetaCoV) cinsi beş alt türe veya soya bölünmüştür¹⁶. 2019-nCoV, SARS-CoV ve SARS benzeri yarası CoV, Sarbecovirus altcinsine aitken, Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV) ise Merbecovirus altcinsine aittir¹⁷. SARS-CoV, MERS-CoV ve 2019-nCoV, insanlarda hastalıklara neden olur ancak her alt grup farklı biyolojik özelliklere ve virülansa sahip olabilmektedir^{18,19}.

31 Aralık 2019'da DSÖ'nün Çin Ülke Ofisi, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmiştir. 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 2019-nCoV hastalığının adı COVID-19 olarak kabul edilmiş, virüs SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir²⁰.

SARS-CoV-2'nin kesin kökeni, yeri ve doğal rezervuarı belirsizliğini korumaktadır ancak virüsün zoonotik olduğuna ve yarası-CoV'unun sekansına özdeşliği nedeniyle yarasaların kaynak olabileceği düşünülmektedir¹⁷. Bununla birlikte, SARS-CoV-2'nin menşei veya doğal konakçısı, vahşi hayvan pazarındaki hayvanların olduğuna inanılmaktadır²¹. Teorik olarak insanlar rezervuar veya enfekte hayvanlara temas ederse veya onları yerse enfekte olabilirler. Ancak geçmişteki SARS salgınında olduğu gibi insandan insana geniş çapta bulaşın olması için virüsün etkili şekilde yayılması gerekmektedir. Başlangıçta, 2019-

CoV salgını insandan insana sınırlı bulaş riski taşıdığı rapor edilmiş ve vahşi hayvan pazarındaki enfekte veya hasta hayvanlardan kontamine bir kaynak olabileceği belirtilmiştir^{21,22}. Ancak salgının aileler arasında giderek daha fazla yayılması, kişiden kişiye bulaşma olasılığını doğrulamıştır²³⁻²⁵. Ek olarak hücrel reseptör olarak ACE₂'nin dahil olması, insanlarda alt solunum yollarına damlacıkla geçişi mümkün kılmaktadır²⁶. Ayrıca, şu anda SARS-CoV-2 için hayatta kalma süresi net olmasa da SARS gibi temasla bulaşı mümkündür^{27,17,6}. SARS-CoV-2'nin hava yoluyla bulaşması konusunda belirsizlik vardır. İki metrelik bir mesafe bulaş için güvenli fiziksel mesafe olarak kabul edilirken, yeni bulgular virüsün bu mesafeden daha fazla mesafede de bulaşabileceğini ve enfeksiyona neden olabileceğini göstermiştir²⁸.

Viral RNA'lar burun akıntısı, balgam ve bazen kan veya dışkıda bulunabilir. Hem nazal sürüntü hem de tükürük numuneleri için, SARS-CoV-2 nükleokapsid (N) genini hedef alan birçok tahlil arasında gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-qPCR), virüsü saptamak için en çok kullanılan tanı aracıdır^{27,17,6}. SARS-CoV-2, COVID-19 hastalarının dışkı örneklerinde tespit edilmiş ve bu da fekal-oral bulaş riskini göstermiştir²⁹. Virüs için enfeksiyöz doz belirli değildir, ancak hasta balgamında en fazla 10⁸ kopya/ml miktarda viral yükün bulunduğu belirtilmiştir³⁰. Viral yük başlangıçta artar ve semptomların başlamasından 12 gün sonra hala tespit edilebilmektedir²⁷. Bu nedenle COVID-19 hastalarının enfektivitesi yaklaşık 2 hafta sürebilmektedir³¹.

2.1.2. Epidemiyolojisi

Küresel olarak 220 milyondan fazla onaylanmış COVID-19 vakası rapor edilmiştir. Çin'in Wuhan kentinde 2019 yılı sonunda bildirilen ilk vaka raporlarından bu yana tüm kıtalarda COVID-19 vakaları bildirilmiştir. Akut enfeksiyonların yalnızca bir kısmı teşhis edilip rapor edilebildiğinden, ABD'de ve Avrupa'daki seroprevalans anketleri, olası yanlış pozitif veya negatif sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda SARS-CoV-2 seropozitifliğinin, bildirilen vakaların insidansını yaklaşık 10 kat veya daha fazla aştığını ileri sürmüştür³². Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de saptanmıştır. Devam eden süreçte Dünyada olduğu gibi ülkemizde de vaka sayılarında artış görülmüş, toplam vaka sayısı 6 milyonu ve vefat sayısı 50 bini aşmıştır³³.

SARS-CoV-2 transmisyonunun ana şekli insandan insana yayılmadır. İlk çalışmalarda, COVID-19 tanısı alan hastaların %49-66'sında kümes hayvanları, yarasalar ve dağ sıçanları dahil olmak üzere çeşitli canlı vahşi hayvanların satıldığı Huanan deniz ürünleri pazarıyla temas öyküsü bulunmuştur^{6,21}. DSÖ'ye göre, Huanan deniz ürünleri pazarından

alınan çevre örneklerinde SARS-CoV-2 test sonucu pozitif tespit edilmiştir³⁴. Önceki kanıtlara dayanarak, yarasaların 30'dan fazla koronavirüsün hostu olduğu bilinmektedir³⁵. Yarasalar, SARS-CoV ve MERS-CoV'nin doğal rezervuarıdır ve sırasıyla palmye misk kedileri ve tek hörgüçlü develer yoluyla insana yayılabilmektedir³⁶.

Bir yarasa koronavirüsünden alınan kısa bir RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) bölgesi olan RaTG13, tam genom sekasında SARS-CoV-2'ye %96,2-98,7 oranında özdeş bulunmuştur³⁷⁻³⁹. Diğer iki yarasa kaynaklı SARS benzeri koronavirüs, bat-SL-CoVZXC21 ve bat-SL-CoVZC45, yaklaşık %88 oranında nükleotid benzerliğine sahip olan SARS-CoV ve MERS-CoV'den daha fazla SARS-CoV-2'ye yakın sonuçlar vermiştir^{40,30, 41}.

COVID-19 hastalarının medyan yaşının 41 ile 57 arasında olduğu ve erkek hastaların çoğunlukta olduğu (%50-75) rapor edilmiştir^{42,43}. Sağlık personeli içinde enfeksiyon oranının %2,1 ile %29 arasında değiştiği tespit edilmiştir⁴⁴. Hastaların %25,2-50,5'i altta yatan bir hastalığı olduğu ve bunlar arasında hipertansiyon, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve malignitenin bulunduğu belirtilmiştir^{42,45}. COVID-19'un hastalık başlangıcından itibaren medyan kuluçka süresi 1099 vakalık bir kohortta 3,0 gün ve 62 vakalık bir kohortta 4,0 gün olarak tespit edilmiştir^{42,45}. Ayrıca en uzun kuluçka süresinin 24 gün olduğu bildirilmiştir⁴⁵.

2.1.3. Etiyolojisi ve patogenezi

Koronavirüsler son yıllarda ortaya çıkan solunum yolu hastalığı salgınlarının başlıca patojenleri haline gelmiştir. Bu büyük virüs ailesinin üyeleri, deve, sığır, kedi ve yarasalar dahil olmak üzere farklı hayvan türlerinde solunum, bağırsak, karaciğer ve nörolojik hastalıklara neden olabilir. Henüz açıklanamayan nedenlerle, bu virüsler tür engellerini aşabilir ve insanlarda soğuk algınlığından MERS ve SARS gibi daha ciddi hastalıklara kadar çeşitli hastalıklara neden olabilir. Bugüne kadar, insanları enfekte edebilen yedi insan koronavirüsü (HCoV) tanımlanmıştır. Bazı HCoV'ler genel olarak 1960'ların ortalarında tanımlanırken, diğerleri yalnızca yeni milenyumda tespit edilmiştir⁴⁶.

SARS-CoV ve MERS-CoV sırasıyla B ve C soyunun betakoronavirüsleridir. Bu virüslerin diğer HCoV'lara kıyasla daha öldürücü olduğu ve değişken şiddette respiratuar veya ekstraspiratuar belirtilerle kendini gösteren salgınlara neden olabileceği düşünülmektedir¹⁵. SARS-CoV ve MERS-CoV ile aynı alt türe dahil edilen yeni bir

betakoronavirüs olan SARS-CoV-2, daha önce sırasıyla %10 ve %35'e varan ölüm oranlarına sahip SARS-CoV ve MERS epidemileri ile ilişkilendirilmiştir³⁰.

SARS-CoV-2 yuvarlak veya eliptik ve genellikle pleomorfik bir forma ve yaklaşık 60-140 nm çapa sahiptir. Diğer koronavirüsler gibi ultraviyole ışınlarına ve ısıya karşı hassastır. Bu bakımdan yüksek sıcaklık her ne kadar herhangi bir virüs türünün replikasyonunu azaltsa da SARS-CoV-2'nin inaktivasyon sıcaklığı hala araştırılmaktadır. SARS-CoV-2'nin inaktivasyon sıcaklığı araştırılmaktadır. 54,5°C sıcaklığında tutulan paslanmaz çelik bir yüzey, yaklaşık 36 dakika içinde SARS-CoV-2'nin %90'ının etkisiz hale gelmesine neden olur. Tersine, 0°C'nin altında ve daha düşük sıcaklıklara direnebilir. Ayrıca bu virüsler, klorheksidin dışında %75 eter, etanol, klor içeren dezenfektan, peroksiasetik asit ve kloroform gibi lipid çözücüler tarafından etkisiz hale getirilebilir¹⁵.

SARS-CoV-2'nin birden fazla varyantı tanımlanmış ve bunlardan birkaçı, bulaşıcılıkta veya virülansta artışa, enfeksiyon veya aşılama yoluyla elde edilen antikolar tarafından nötralizasyonda azalmaya, tespitten kaçma kabiliyetine veya terapötikler veya aşılardan etkinliğinde azalmaya yol açma potansiyelleri nedeniyle endişe verici varyantlar (VOC'ler) olarak kabul edilmiştir. Birden fazla varyantın ortaya çıkmasıyla birlikte, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) ve DSÖ, SARS-CoV-2 varyantlarını VOC'ler ve ilgili varyantlar (VOI'ler) olarak sınıflandırmıştır¹⁵. VOC'ler alfa, beta, gamma ve delta varyantlarını içerir. VOI'ler, bulaşıcılık veya virülan artışına, doğal enfeksiyon veya aşılama yoluyla elde edilen antikolar tarafından nötralizasyonun azalmasına, tespitten kaçma kabiliyetine veya terapötikler veya aşılardan etkinliğinde azalmaya yol açan değişimlerle ilişkili spesifik genetik markerlardır. 22 Haziran 2021'deki DSÖ Haftalık Epidemiyolojik güncellemesine göre, yedi VOI daha tanımlanmıştır: Epsilon, Zeta, Eta, Teta, Iota, Kappa ve Lambdadır¹⁵.

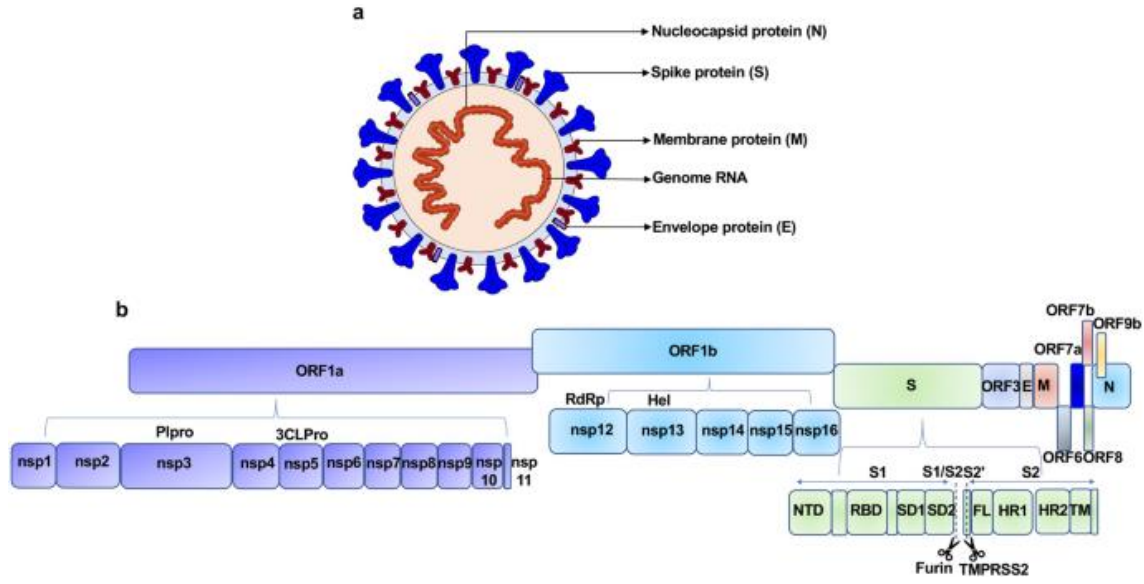
SARS-CoV-2'nin birincil bulaş yolu, yakın temas sonrası bulaşıcı virüsü taşıyan solunum damlacıklarına maruz kalma veya virüsü taşıyan presemptomatik, asemptomatik veya semptomatik bireylerden damlacık yoludur. Aerosol üreten prosedürlerle hava yoluyla bulaşma da COVID-19'un yayılmasında rol oynamıştır¹⁵. Deneysel koşullar altında, SARS-CoV-2'nin paslanmaz çelik ve plastik yüzeylerde bakır ve karton yüzeylere kıyasla stabil olduğu ve yüzeylere virüs bulaştıktan sonra 72 saate kadar canlı virüs tespit edildiği kaydedilmiştir⁴⁷. Canlı virüs, cam, paslanmaz çelik gibi gözeneksiz yüzeylerde 20°C'de

28 güne kadar izole edilebilmiştir. Tersine, gözenekli malzemelerde SARS-CoV-2'nin elde edilmesi, gözeneksiz yüzeylere kıyasla azalmıştır⁴⁸.

SARS-CoV-2 kontaminasyonun yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ), serviste yatışlara kıyasla daha yüksek olduğu ve zeminlerde, bilgisayar farelerinde, çöp kutularında ve hasta yatağı tırabzanlarında, hastalardan 4 metre uzaklığa kadar havada bulunabileceği görülüyor belirlenmiştir⁴⁹.

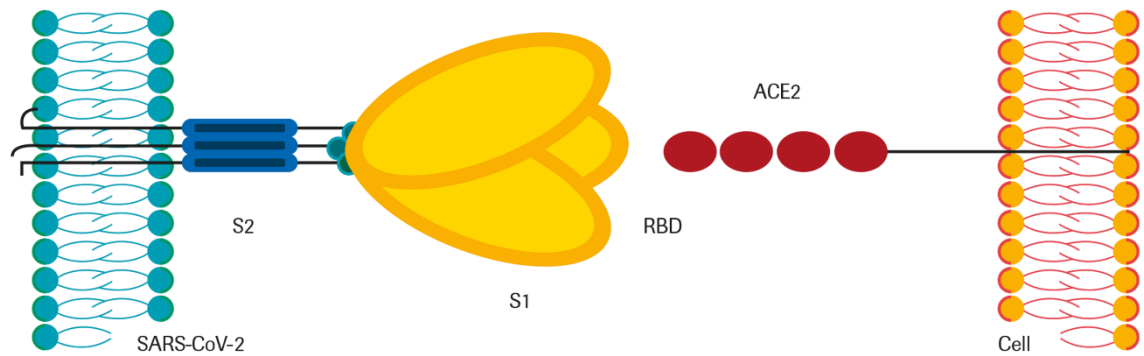
CDC yakın zamanda, kişilerin virüs bulaşmış yüzeylerle temas yoluyla SARS-CoV-2 ile enfekte olabileceğini belirten bir güncel veri yayınlanmıştır, ancak riskin düşük olduğu ve bunun ana bulaşma yolu olmadığı belirlenmiştir. Birkaç vaka çalışmasından elde edilen epidemiyolojik veriler, SARS-CoV-2 enfeksiyonlu hastaların dışkılarında canlı virüs bulunduğunu ve olası fekal-oral bulaşmayı gösterdiğini bildirmiştir⁵⁰. COVID-19'lu annelerden doğan 936 yenidoğanı içeren bir meta-analiz, dikey geçişin mümkün olduğunu, ancak vakaların azınlıkta olduğunu göstermiştir⁵¹.

Betakoronavirus cinsinin yeni bir üyesi olarak SARS-CoV-2, diğer koronavirüslere benzer bir genomu sahiptir. Bu genom birkaç açık okuma çerçevesi (ORF'ler) içerir, bunlar tüm genomun yaklaşık %67'sini oluşturur ve 16 yapısal olmayan proteini (nsps) kodlar. Bu proteinler 5' ucundaki ilk ORF 1a/b tarafından kodlanır (Şekil 2.1). Diğer ORF'ler, spike yüzey glikoproteini (S), küçük bir zarf proteini (E), matriks proteini (M) ve nükleokapsid proteini (N) ve 3' ucundaki yardımcı proteinleri içeren yapısal proteinleri kodlar^{52,53}. Nükleokapsid proteini (N), genomu paketlemek için sarmal bir kapsid olarak oluşur ve bu kapsid, spike yüzey glikoproteini (S), küçük bir zarf proteini (E) ve bir matriks proteininden (M) oluşan bir zarfla sarılır⁵⁴. Spike yüzey glikoproteini (S), reseptörlerin bağlanmasını ve virüsün konakçı hücrelere girişini düzenlerken, küçük zarf proteini (E) ve matriks proteini (M) virüs yapılarını bir arada tutar⁵⁵ (Şekil 2.1).



Şekil 2. 1: SARS-CoV-2 virüs yapılarının ve genomunun şematik gösterimi⁵⁶.

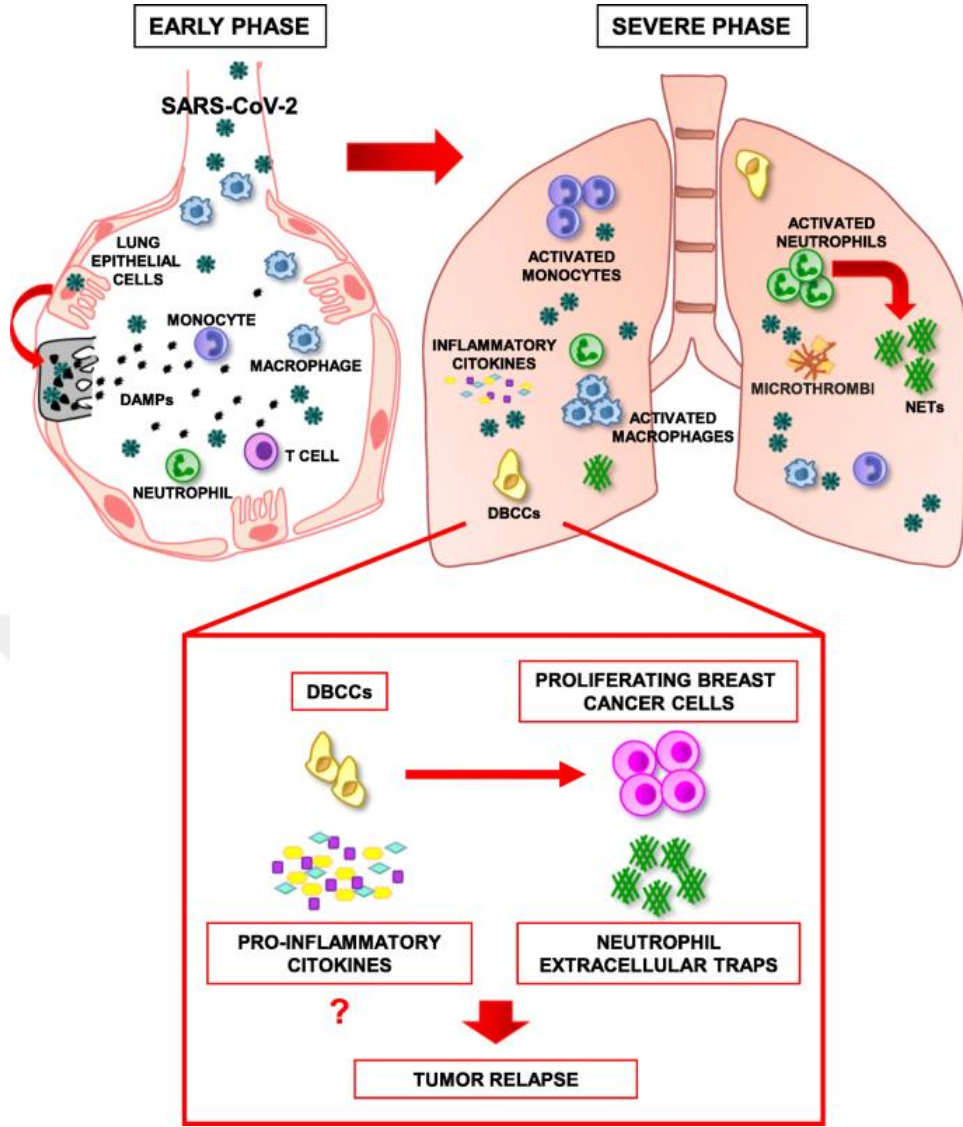
Koronavirüs spike yüzey glikoproteini üç segmentten oluşur: bir ektodomain, tek geçişli bir transmembran çapa ve hücre içi kısa bir kuyruk⁵⁴. Ektodomain, bir reseptör bağlayıcı S1 birimi ve bir membran füzyon S2 birimi oluşur (Şekil 2.2). Bu birimler reseptör bağlanma ve membran füzyonu yoluyla virüsün konakçı hücrelere girişinde kritik rol oynar⁵⁴. Fonksiyonel yapılardan zarf, viral oluşum ve salınma sürecinde görev aldığı için patofizyolojide önemli bir rol oynar⁵⁷.



Şekil 2. 2: SARS-CoV-2 spike proteininin yapısı ve konak reseptörüne bağlanma⁵⁸.

ACE₂, SARS-CoV-2'nin konak hücreye girmesini sağlayan çok önemli bir reseptördür⁵⁹. Bu nedenle, ACE2 eksprese eden akciğerler ve gastrointestinal sistem organlarının,

SARS-CoV-2 enfeksiyonundan hasar görme olasılığı yüksektir. Akciğerin patolojik bulgularında görülen değişimler, COVID-19'un erken evresi ve geç evresi olarak ikiye ayrılabilir (Şekil 2.3). Erken evrenin patolojik özellikleri pulmoner ödem, protein eksüdasyonu, vasküler konjesyon, pnömosit hiperplazisi, interstisyel kalınlaşma ve fibrinoid materyal ve çok çekirdekli dev hücrelerle birlikte inflamatuvar infiltrasyonlardır. Bunlara bazı şüpheli viral inklüzyonlar, daha az nötrofil infiltrasyonu ve hiyalin membran oluşumu eşlik eder⁶⁰. Geç evrenin patolojik özellikleri fibröz mukus benzeri eksüdalara birlikte yaygın alveolar yaralanma; pnömositlerin soyulması ve hiyalin membran oluşumu (bu da ARDS göstergesidir); sağ akciğer pulmoner ödemi ve şeffaf membran oluşumu (erken evre ARDS'nin göstergesidir); sol akciğerde bilateral inflamatuvar interstisyel mononükleer infiltrat oluşumu, fakat viral inklüzyon olmamasıdır⁶¹. Histolojik boyamalar gastrointestinal sistemde özefagus, mide, duodenum ve rektumun mukus epitelinde hasar olmadığını göstermiştir. Ayrıca özofagusun skuamöz epitelinde yer yer lenfosit infiltrasyonu ve mide, duodenum ve rektumun lamina propriasında plazma hücre ve lenfosit infiltrasyonunu sergilemiştir⁶².



Şekil 2. 3: SARS-CoV-2 enfeksiyonunun erken ve geç evrelerinde akciğer mikroçevresinde meydana gelen ve potansiyel olarak uykuda olan meme kanseri hücrelerinin (DBCC'ler) yeniden uyanışında rol oynayan değişiklikler. COVID-19'un erken evresinde (solda), SARS-CoV-2 pulmoner alveollere girer ve hava yolu epitel hücrelerini enfekte ederek ölümüne ve hasarla ilişkili moleküler paternlerin (DAMP'ler) salınmasına yol açar. DAMP'ler, komşu hücreleri aktive ederek, hastalığın geç evresinde (sağda) inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ve aktive edilmiş monositlerin, makrofajların ve nötrofillerin toplanmasıyla sonuçlanan bir inflamatuvar yanıtı başlatır. İkincisi inflamasyon, immün kaçışı ve tromboza katkıda bulunan nötrofil ekstrasellüler tuzakları (NET'ler) üretir. NET'ler ve muhtemelen proinflamatuvar sitokinler, DBCC'lerin yeniden uyanmasına neden olarak metastatik büyümeye ve tümörün nüksetmesine neden olabilir⁹.

2.1.4. Klinik etkileri

COVID-19'un klinik spektrumu, asemptomatik veya pausisemptomatik formlardan mekanik ventilasyon, septik şok ve çoklu organ yetmezliği gerektiren akut solunum yetmezliği ile karakterize klinik hastalığa kadar değişmektedir. Enfekte hastaların %17,9 ila %33,3'ünün asemptomatik olduğu tahmin edilmektedir⁶³.

Semptomatik hastaların yaygın klinik özellikleri arasında ateş (her vakada görülmeyebilir), öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, yorgunluk, kas ağrısı ve nefes darlığı yer alır. Ayrıca ishal, mide bulantısı, kusma, göğüs ağrısı, konfüzyon, konjonktivit dahil olmak üzere birden fazla sistemin tutulduğunu gösteren semptomlar ortaya çıkabilir. Bu nedenle diğer solunum yolu enfeksiyonlarından ayırt edilemezler. Enfeksiyonun ilk haftasının sonunda hastalık zatürreye, solunum yetmezliğine ve ölüme yol açması, çeşitli interlökinlerin ve diğer inflamatuvar sitokinlerin fazlaca artışları ile ilişkilidir⁶⁴. Çin'de COVID-19'lu 8697 hastanın klinikopatolojik özelliklerini değerlendiren büyük bir meta-analiz, lenfopeni (%47,6), yüksek C-reaktif protein seviyeleri (%65,9), yüksek kardiyak enzimler (%49,4) ve anormal karaciğer fonksiyon testi bulgularını (%26,4) içeren laboratuvar anomalilerini bildirmiştir⁶⁵. Diğer laboratuvar anomalileri arasında lökopeni (%23,5), yüksek D-dimer (%20,4), yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (%20,4), lökositoz (%9,9), yüksek prokalsitonin (%16,7) ve anormal böbrek fonksiyonunu (%10,9) yer almıştır⁶⁶. Yüksek nötrofil-lenfosit oranı ve trombosit-lenfosit oranı sitokin kaynaklı inflamatuvar fırtına göstergedir⁶⁷.

Semptomların başlangıcından dispneye kadar geçen medyan süre 5,1 gün, hastaneye yatışa kadar geçen süre 7 gün ve ARDS'ye kadar süre 8 gündür. Hastaların çoğunluğunda enfeksiyondan sonra 11,5 gün içerisinde semptomların geliştiği belirlenmiştir⁶⁸. Literatürde COVID-19 hastalarının %25-30'unda yoğun bakıma yatış ihtiyacı olduğu belirtilmiştir. Tanık olunan komplikasyonlar arasında akut akciğer hasarı, ARDS, şok ve akut böbrek hasarı yer almıştır. İyileşme 2. veya 3. haftada başladığı, iyileşenlerde hastanede kalış süresinin ortalama 10 gün olduğu bilinmektedir. Hastanede yatan erişkin hastalarda ölüm oranı %4 ile %11 arasında değişmektedir ve bu oran komorbiditesi olan ve yaşlı vakalarda artmaktadır. Genel mortalite oranının %2 ile %3 arasında olduğu tahmin edilmektedir⁸. Yenidoğanlarda, bebeklerde ve çocuklarda hastalığın yetişkinlere göre önemli ölçüde daha hafif olduğu bildirilmiştir^{64,69}.

Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) klinik semptomlara, laboratuvar ve radyografik anomalilere, hemodinamiye ve organ fonksiyonuna göre COVID-19'u beş farklı türde sınıflandıran yönergeler yayınlamıştır:

1. Asemptomatik veya Presemptomatik Enfeksiyon: COVID-19 ile uyumlu herhangi bir klinik semptomu olmayan SARS-CoV-2 testi pozitif olan kişiler
2. Hafif hastalık: Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, bulantı, kusma, ishal, anozmi veya tat alma bozukluğu gibi COVID-19 semptomları olan ancak nefes darlığı veya anormal göğüs görüntüleri olmayan kişiler
3. Orta derecede hastalık: Alt solunum yolu hastalığının klinik semptomları veya radyolojik kanıtı olan ve oda koşullarında oksijen saturasyonu (SpO₂) \geq %94 olan kişiler
4. Şiddetli hastalık: Oda koşullarında SpO₂ \leq %94 olan kişiler; arteriyel oksijenin kısmi basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranı (PaO₂/FiO₂) <300, solunum frekansı >30 nefes/dk veya akciğer infiltratları >%50 olmakla birlikte belirgin takipnesi olan kişiler.
5. Kritik hastalık: Akut solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ disfonksiyonu olan kişiler. Şiddetli COVID-19 hastalığı olan hastalar, semptomların başlamasından yaklaşık bir hafta sonra ARDS gelişmesiyle kritik dereceye gelebilirler¹⁵.

2.1.4. Tedavisi

COVID-19 ile mücadele için küresel olarak çok sayıda tedavi şekli önerilmiş, bunlardan birkaçı etkili bulunmuş ve aynı zamanda onaylanmıştır. Semptomatik vakalar hastanelere yatırılmalı ve etkin bir şekilde tedavi edilmelidir. Tedavi her zaman sıkı izolasyon ve önleme protokolü önlemlerini takip eden belirli hastanelerde başlatılmalıdır. Oksijenasyon ve sıvı yönetimini içeren genel destekleyici tedavi, hastanın hemodinamik durumunu ve yaşamsal belirtilerini korumaya yöneliktir⁷⁰.

Günümüzde antiviral ilaçlar (örn. remdesivir), anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikorlar (örn. bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab), anti-inflamatuar ilaçlar (örn. deksametazon) immünomodülatör ajanlar (örn., baricitinib, tocilizumab) gibi çeşitli terapötik seçenekler mevcuttur. Bunlar COVID-19 yönetiminde FDA tarafından yayınlanan Acil Kullanım İzni (EUA) almış veya değerlendirilme aşamasına gelmiştir⁷¹.

Bu tedavilerin klinik faydası spesifikdir ve hastalığın ciddiyetine veya belirli risk faktörlerine bağlıdır. COVID-19 hastalığının klinik seyri iki aşamada gerçekleşir, semptomların başlamasından hemen önce veya hemen sonra SARS-CoV-2 replikasyonunun en yüksek olduğu erken fazdır. Viral replikasyonun bu aşamasında

antiviral ilaçlar ve antikor bazlı tedavilerin daha etkili olması muhtemeldir. Hastalığın sonraki evresi, sitokinlerin salınmasıyla indüklenen hiperinflamatuvar bir durum ve protrombotik bir duruma neden olan koagülasyon sisteminin aktivasyonu tarafından yönlendirilir. Kortikosteroidler gibi anti-inflamatuvar ilaçlar, immünomodülatör tedaviler veya bu tedavilerin bir kombinasyonu, bu hiperinflamatuvar durumla mücadelede antiviral tedavilere kıyasla daha çok yardımcı olabilir⁷².

2.1.4.1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, immünosupresyon etkileri nedeniyle koronavirüs ile enfekte vakaların tedavisinde kısıtlanmıştır. İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan COVID-19 hastalarında günde 6 mg deksametazon (oral/IV) uygulamasının, mortalitede %35 oranında düşüş sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca erken iyileşmeyi sağladığı ve hastanede kalış süresini kısalttığı belirlenmiştir⁷³. Bu etkilerin öncelikle akciğer alveolar boşluklarında eksüda toplanmasını azaltan anti-inflamatuvar özellikleri sayesinde olduğu, yaygın alveolar hasarı önleyip ARDS gelişme riskini azalttığı rapor edilmiştir⁷⁴. Advers etkiler arasında diyabetiklerde disglisemi, önceden var olan adrenal hipofonksiyonu olan hastalarda hipo-hipofiz-adrenal eksenin baskılanması ve lipotoksisite sayılmıştır⁷³.

2.1.4.2. Antiviral ajanlar

Remdesivir, Ebola virüs, MERS-CoV ve SARS-CoV-1 ile enfekte hastaların tedavisinde etkili şekilde kullanılan geniş spektrumlu bir antiviral ilaçtır⁷⁵. Ciddi yan etkileri arasında akut böbrek yetmezliği, sepsis ve çoklu organ yetmezliği bulunur. Bu nedenle Remdesivir kullanımına yalnızca laboratuvar tarafından onaylanmış ve mekanik ventilasyon veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) gerektiren COVID-19'lu hastalar için izin verilmektedir⁷⁶.

Klorokin/hidroksiklorokin, HIV hastalarında transkripsiyon sonrası inhibisyon sağlayan bir antimalaryal ilaçtır⁷⁷. Klorokin çok sayıda toksik etki üretir ve Azitromisin ile kombine olarak kullanıldığında ani kardiyak ölüme neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle klorokin, koronavirüse karşı tam etkinliğini gösteren bir rapor yayınlanana kadar dikkatli kullanılmalıdır⁷⁸.

Lopinavir/ritonavir, anti-HIV ilaçları olarak kullanılan proteaz inhibitörleridir. Bu ilaçlar ucuzdur, kolayca elde edilebilir ve DSÖ tarafından temel ilaçlar olarak listelenmiştir. COVID-19 hastalarında, bu ilaçlar ölüm oranlarında önemli bir farklılık

göstermemiştir. Bununla birlikte hastanede kalış süresini ve renal ve pulmoner komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir⁷⁹.

Ivermektin, anti-mikrobiyal ve anti-kanser etkileri ile çok yönlü bir özelliğe sahiptir. Antiviral etkileri esas olarak Zika, Batı Nil, Sarıhumma, tip-1 HIV ve SARS-CoV-2 gibi RNA grubu virüsler üzerindedir⁸⁰. Bugüne kadar yapılan sınırlı klinik deneyler nedeniyle, ivermektin, COVID-19 hastalarının tedavisinde güvenliği ve etkinliği için halen onay beklemektedir⁸¹.

Ülkemizde sıklıkla kullanılan Favipiravir, Japonya'da geliştirilen bir pürin nükleozid analogudur ve influenza A ve B'ye karşı antiviral özellikleriyle bilinir. Viral RNA replikasyonunun seçici düzensizliği ile etki ederek RNA virüslerinin mutajenik yıkımını indükler. Bu ilaç, SARS-CoV-2 ile enfekte olan Vero E6 hücrelerinde yeterli etkinliği göstermiştir⁸². Bu etki yüksek konsantrasyonlarda ortaya çıkmıştır. Çin ve Japonya'da yürütülen klinik deneyler, Favipiravirin ateş ve öksürük semptomlarının süresini önemli ölçüde kısaltarak iyileşme oranını arttırdığını göstermiştir⁸³.

Oseltamivir (Tamiflu), influenza A ve B'yi tedavi etmek için onaylanmış bir nöraminidaz inhibitörüdür. Bu ilaç, COVID-19 tedavisi için halen klinik deneme aşamasındadır ve Klorokin ve Favipiravir ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır⁸⁴.

2.1.4.3. Antibiyotikler

COVID-19 hastalarında antibiyotiklerin rolü esas olarak koenfeksiyonu olan veya ikincil bakteriyel pnömoni geçiren hastalarla sınırlıdır. Sadece ciddi klinik solunum yetmezliği olan hastalarda kullanılmalıdır. Antibiyotikler en fazla 5 gün süreyle verilmeli, ardından hasta bakteriyolojik testler ve BT taramaları ile yeniden değerlendirilmelidir^{85,86}.

2.1.4.4. Kan ürünleri

Son zamanlarda kritik durumdaki COVID-19 hastalarında terapötik seçenek olarak iyileşen hastaların plazmalarının kullanımı ABD tarafından desteklenmektedir ve FDA onayı almıştır⁷⁰. Bu plazmanın etki mekanizmaları, vireminin nötralizasyon yoluyla immün aracılı baskılanması, sitokinler tarafından inflamatuvar yanıtın modifikasyonu, antikora bağlı hücrel sitotoksosite, kompleman aktivasyonu ve fagositozudur. İmmün olmayan mekanizma, koagülasyon faktörlerinin restorasyonunda rol oynar^{87,88}.

Genellikle RT-PCR ile kanıtlanmış COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve semptomatik olarak en az 14 günde iyileşen ve kesin şekilde testi negatife dönen hastalardan aferez teknolojisi ile plazma toplanır. Donör, ulusal gereklilikler ve standartlar kapsamında

kan/plazma bağışı için uygun olmalı ve onaylı serolojik/moleküler testlerle transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlar için negatif test sonucu vermelidir. Geçerli sınırlamalara uygun olarak 600 ml'ye kadar plazma toplanabilir ve yedi gün arayla tekrarlanabilir. Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarını önlemek için, multiparöz kadınlar genellikle bağış için kabul edilmez⁸⁹.

ABO uyumluluğu sağlandıktan sonra tercihen -40°C'nin üzerinde donmuş plazma eritilir ve hastaya transfüze edilir. Genel olarak, farklı antikorların verilmesi için iki farklı donörden alınan plazma kullanımı tavsiye edilir. Genellikle 200 mL'lik doz önerilir, ardından alıcının hastalığının ciddiyetine ve tolere edilebilirliğine bağlı olarak bir veya iki ilave 200 mL doz önerilir⁷⁰.

Çalışmaların mortalite oranları üzerinde etkileri belirli değildir ve klinik semptomların iyileşmesi 7 ila 28 gün boyunca solunum desteği ihtiyacı ile değerlendirilmiştir. Bildirilen advers reaksiyonların çoğu alerjik veya solunumla ilgili komplikasyonlardır⁹⁰.

Mezenkimal kök hücre tedavisi (MSCT), COVID-19 hastalarında enfeksiyonun zararlı etkilerini hafifletmeye yönelik umut verici bir yaklaşımı olabilir. Bu tedavinin, proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azalttığı ve hasarlı dokuları onardığı gösterilmiştir. Akciğer agregasyonu, mikroçevrede iyileşme, immün hücre alt gruplarının fonksiyonlarının yeniden düzenlenmesi, inflamatuvar sitokinlerin düzenlenmesi ve T ve B lenfositlerin inhibisyonu yoluyla alveolar endotelyumu koruyabilir^{91,92}. MSCT, yüksek çoğalma hızına sahiptir, daha az invazivdir ve yağdan, plasentadan kolayca elde edilir ve kolayca depolanır. Günümüzde COVID-19 hastalarını önlemek veya tedavi etmek için onaylanmış bir MSCT yoktur, ancak devam eden klinik çalışmalar vardır⁹³.

2.1.4.5. Bağışıklık temelli terapi

Tocilizumab, IL-6 reseptörüne karşı yönlendirilmiş insana uygun bir rekombinant monoklonal antikordur. Şu anda romatoid artrit, dev hücreli arterit ve yaşamı tehdit eden sitokin fırtınası durumlarını tedavi etmek için kullanılmaktadır. Retrospektif bir çalışma şiddetli COVID-19 hastalarında tocilizumabın ölüm oranlarını, YBÜ yatışları ve invaziv mekanik ventilasyon riskini azalttığını göstermiştir⁹⁴.

Baricitinib, romatoid artrit ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılan seçici bir JAK1/2 kinaz inhibitörüdür. Ek olarak siklin-G-kinaz bağlama etkisi, şiddetli COVID-19 vakalarında immün aracılı ARDS oluşumunu engellemektedir⁹⁵.

Ruxolitiniib ve anakinra, COVID-19 hastalarını tedavi etmek için kullanılan diğer immünomodülatör ilaçlardır ve klinik çalışmaları devam etmektedir⁹⁶.

2.1.4.6. Yardımcı terapi

Kritik COVID-19 hastalarında düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) gibi antikoagülanlar, disemine intravasküler koagülasyonu veya tromboembolizmi tedavi etmek için kullanılır⁹⁷. Uzamış protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, yüksek D-dimer ve fibrin bozunma ürünleri gibi laboratuvar özellikleri, antikoagülan tedavi gerektiren trombotik komplikasyon göstergeleridir⁹⁸. LMWH, trombin inhibisyonu ile birlikte aktifleşmiş X faktörünü etkili şekilde inhibe ederek etki etmektedir. Ayrıca kritik COVID-19 hastalarında IL-6 salınımını azaltır, dolaşımdaki lenfositleri artırır ve genel durumu iyileştirir⁹⁹.

Önemli bir yardımcı faktör olan C vitamini, antioksidan ve immünomodülatördür. COVID-19 hastalarında lenfosit proliferasyonunu artırır, reaktif oksijen türlerini temizler ve antiviral etkiler gösterir¹⁰⁰. İntravenöz C vitamini infüzyonu, sitokin fırtınasının gelişmesini engeller, böylece kritik vakalarda ARDS başlangıcını azaltır¹⁰¹. Erişkinlerdeki bu etkilere ek olarak, çocuklarda semptomları ve mortaliteyi azalttığı da bilinmektedir¹⁰².

2.2. COVID-19 Pandemisinde Onkolojik Hastalıklar

COVID-19 ile enfekte olan bireylerde, hastalığın semptomları ve şiddeti, aktif malignite geçmesine bağlı olarak heterojen olabilmektedir. COVID-19 semptomları hafif veya şiddetli arasında değişir ve ölümcül sonuçları olabilir. Kanser öyküsü olan bireyler COVID-19 enfeksiyonuna daha duyarlıdır ve bu bireylerde genel sağlık durumunun kötü olması ve sistemik immünosupresif koşullar nedeniyle mortalite ve morbidite riskinin arttığı tespit edilmiştir¹⁰³.

Yaş, erkek cinsiyet, sigara içme durumu ve komorbiditelerin (hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve diyabet) kanserli hastalarda hasta mortalitesi üzerinde ciddi etkisi olan risk faktörleri olarak tanımlanmıştır¹⁰⁴. Diğer komorbid faktörlerin yanı sıra, kanser hastalarında COVID-19 enfeksiyon riskinin yüksek olduğu ve ciddi sonuçlar ve ölüm riskinin arttığı belirlenmiştir. Kanserli hastalarda hızla kötüleşen sağlık durumu ve artan ölüm riski ile ilişkili olarak mevcut şiddetli fenotipler, özel yoğun bakım gerektirmektedir. Ayrıca kanserli hastaların klinik fenotipleri ve antikanser tedavisinin etkileri, hastanın ciddiyeti ve sağkalım sonucunu büyük ölçüde etkilemektedir¹⁰³.

COVID-19 pozitif popülasyonda yüksek SARS-CoV-2 viral yükünün, bağımsız olarak hastane içi mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir¹⁰⁵. Ayrıca kanserli hastalarda yüksek SARS-CoV-2 viral yükü de bildirilmiştir¹⁰⁶. Bu rapor, kanserli ve kanserli olmayan hastaların viral yükleri ile mortalitesi arasındaki ilişkiyi vurgulamasına rağmen, viral yüklerin belirli bir kanser türünde ve antikanser tedavisi alan kanserli hastaların sonuçları üzerindeki etkisi aydınlatılmış değildir¹⁰⁷. Güncel bir çalışmada akciğer ve hematolojik kanserli hastalarda, yüksek viral yük ile orantılı olarak ciddi olayların olasılıklarının yüksek olduğu görülmüştür. Özellikle antikanser tedavisi gören hastalarda yüksek viral yük ile yüksek mortalite oranı ve hastalık şiddetinin doğru orantılı olduğu belirlenmiştir. Kanser hastalarında inkübasyon süresinin ve seri aralık süresinin kanser olmayan vakalara göre daha kısa olduğu bulunmuştur. Sonuçta yüksek SARS-CoV-2 viral yükünün, COVID-19 pozitif kanser hastalarının genel mortalitesi ve şiddetinde önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür¹⁰⁷.

2.2.1. COVID-19 ve mide kanserleri

Pandeminin olumsuz etkilerini en aza indirmek için, dünya genelinde acil bir tedavi stratejisi değişikliği olarak benign tümörlerde cerrahi müdahale ertelenmektedir. İnvaziv mide kanserleri için multidisipliner tedavi önerilmekte ve cerrahi olmayan anti-tümör tedaviler daha yüksek öncelikli olarak seçilmektedir. Neoadjuvan tedavi, ileri evre mide kanser tedavisi için tavsiye edilmektedir. Obstrüksiyonlu mide kanserlerin semptomlarını hafifletmek için gastrik tüp dekompresyonu veya stent yerleştirilmesi uygulanabilir. Enteral beslenme sağlamak için nazo-gastrik besleme tüpü yerleştirme/perkütan endoskopik gastrotomi uygulanabilir. Hemostazı sağlamak için transkateter arteriyel embolizasyon, gastrointestinal kanamaya karşı bir seçimdir. Ancak akut, kontrolsüz kanama, tıkanıklık veya alternatif tedavi önlemlerinin başarısız olması durumunda, belirlenmiş bir izolasyon alanında acil operasyon yapılmalıdır¹⁰⁸.

Ameliyat öncesinde tüm anestezi uzmanları solunum damlacıklarının bulaşmasını önlemek için ek bir yüz maskesi veya gözlük takarak üçüncül önlemleri almalıdır. Ameliyattan sonra ameliyathanenin doğru dezenfeksiyonu gereklidir. Postoperatif ateşin kaynağı, abdominal enfeksiyon/iltihap ile COVID-19 arasında dikkatlice ayırt edilmelidir. Tek kişilik odada izolasyon ve ilgili standart muayene prosedürleri yapılmalıdır⁶⁴.

Neoadjuvan kemoterapi (FLOT) veya kemo-radyoterapi için mevcut stratejiler ve genişletilmiş total gastrektomiler ertelenmeli ve pandemi sırasında kanser sona ererse preoperatif tedavinin nasıl sürdürüleceği tartışılmalı olup multidisipliner ekip

toplantılarında tartışılan modlara ve vakalara göre idame kemoterapisi uygulanabilir, kemo kaynaklı immünoşüpresyonun riski dikkate alınmalıdır. Kısmi gastrektomi için, daha düşük komplikasyon riski göz önüne alındığında, düşük ameliyat riski olan hastalara ameliyat önerilebilir¹⁰⁹.

Birleşik Krallık'ta COVID-19, mide kanserin multidisipliner tedavisini önemli ölçüde etkilemiştir. Ortak strateji iki önceliği barındırır: acil durumlar ve ameliyatın ertelenmesi¹¹⁰. Endoskopik/girişimsel radyolojiye uygun olmayan kanamalı mide kanserli veya mide çıkış obstrüksiyonu olan hastalar cerrahiye kabul edilmiştir. Pandeminin erken evresinde minimal invaziv cerrahiler mümkün olmamıştır. Yeni tanı konulan hastalarda evreleme laparoskopisi, neoadjuvan tedavi tamamlanana kadar ertelenmiştir. Genişletilmiş rezeksiyon gerektiren hastalarda alternatif tedaviler düşünülmüştür. COVID-19 pandemisi sırasında kaynakları sınırlı bir ortamda mide kanserli hastalarının bu triajı, optimal sayıda hastada potansiyel olarak iyileştirici ve güvenli gastrektomiyi mümkün kılmıştır¹⁰⁸.

COVID-19 pandemisinin Avrupa merkez üssü olan İtalya'da, mide kanserli hastalarının sistemik tedavisi için çeşitli öneriler sunulmuştur¹¹¹. Lokal olarak ilerlemiş kanserli hastaların perioperatif kemoterapisi için, her bir vakada risk-fayda profilinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra, tek başına cerrahi yerine çok yönlü tedavi seçilmiştir. İlk olarak, mikrosatellit instabilitesi yüksek, önceden R0 rezeksiyonu için uygun olan hastalarda kemoterapiden kaçınmak için tüm hastalara mikrosatellit instabilitesi testi yapılmıştır. Preoperatif kemoterapi sadece <70 yaş ve yüksek riskli rezektabl tümörü olan hastalar için önerilmiştir. Nod pozitif hastalığı olan hastalar için ve advers prognostik özelliklere sahip (yaygın histolojik tip) veya inkomplet rezeksiyonun teknik risklerini taşıyan cT3N0 tümörü olan hastalar için oksaliplatin bazlı dubletler, tercih edilen tedavi şeklidir. Daha toksik fakat etkili olan FLOT üçlü kemoterapisi (dosetaksel, oksaliplatin, ve fluorourasil/leucovorin) sadece cT4 tümörler için ve pozitif marjin riski yüksek olan vakalarda (R1) önerilmiştir. Postoperatif kemoterapi için, tek ajan olarak floropirimidinler (kapesitabin) veya CAPOX (kapesitabin artı oksaliplatin) arasındaki seçim, patolojik evreye ve bireysel nüks riskine dayanmaktadır¹⁰⁸.

Mide kanserlerinde acil durum nadirdir, genellikle ileri evrede görülür ve daha düşük ameliyat oranları ile ilişkilidir. 24 saat içinde acil bir operasyon gerçekleştirme gerekliliği son derece nadirdir. Bununla birlikte acil durum belirtisi, metastatik olmayan (evre I-III) hastalıkta eşdeğer kanser evresi için uzun vadeli kötü sonuçların bir

göstergesidir¹¹². Hemen hemen tüm perfore mide ülserleri, laparotomi ve omental patch onarımı ile etkin bir şekilde tedavi edilebilir. Altta yatan maligniteyi kaçırmamak için ilk biyopsi ve tekrar biyopsisi ile takip gereklidir¹¹³. Cerrahinin ilk adımı olarak lokal laparoskopik onarım ve ardından lenfadenektomi ile radikal açık gastrektominin kullanıldığı dengeli bir cerrahi strateji düşünülebilir¹¹⁴.

Mide perforasyonu, özellikle yaşlı hastalarda malignite şüphesini arttırmaktadır. Mide kanser tanısı doğrulanmadığından ya da hastanın durumu genişletilmiş cerrahiye izin vermediğinden, perforasyon sırasında lenfadenektomi ile radikal gastrektomi çoğunlukla tavsiye edilmez. Bu durumda perforasyon ve peritonit tedavisinde iki aşamalı bir işlem düşünülerek primer operasyonun yönlendirilmesi önerilmektedir. Hasta iyileştiğinde tümör evrelemesi tamamlanabilir ve uzun vadeli prognozdan ödün vermeden küratif amaçlı radikal bir operasyon planlanabilir¹¹⁵.

Metastatik mide kanserleri genellikle tedavi edilemez olduğundan ve çok kötü bir prognoza sahip olduğundan, palyatif kemoterapi standart bakım olmaya devam etmektedir. Pandemi ortamında komplike mide kanserleri için palyatif cerrahi semptomatik fayda sağlamasına rağmen sadece yaşamı tehdit eden endikasyonlar için yapılmalıdır. Hastayı içeren kapsamlı multidisipliner tartışmalardan sonra kemoterapi ve/veya radyoterapi kombinasyonu standart birinci basamak tedavi olarak önerilmelidir. Elektif cerrahi, özellikle genişletilmiş ve yüksek riskli, salgın kısıtlamaları çözülene kadar ertelenebilir ve klinik yanıt alınmış vakalarda düşünülebilir¹⁰⁸.

Metastatik mide kanseri hastaları küratif cerrahiye aday olmadığından, disfaji veya obstrüksiyonu tedavi etmede etkili olan endoskopik palyasyon düşünülmelidir. Mümkünse beslenme desteği oral veya enteral yolla sağlanmalı ve palyatif bakımın bir bileşeni olarak evde düzenlenmelidir¹¹⁶. Yaşam beklentisi kısa olan hastalarda cerrahi ile ilişkili mortalite ve morbidite nedeniyle cerrahi palyasyon, lokal endoskopik tedavilerle karşılaştırıldığında tercih edilmemektedir¹¹⁷.

Mide kanserli hastalarda kanama, önemli bir morbiditeye neden olabilir. Daha az invaziv, özellikle tek başına endoskopik müdahaleler ile kontrol edilemeyen şiddetli kanama ile başvuran hastalar için cerrahi gerekli olabilir. Transkateter arter embolizasyonu, aktif kanaması olan ilerlemiş mide kanseri için oldukça etkili bir tedavidir¹¹⁸. Özellikle endoskopik veya cerrahi tedavinin başarısız olduğu veya bu yaklaşımların zor olduğu durumlarda ek bir tedavi olarak düşünülmelidir¹⁰⁸.

Palyatif radyoterapi, mide kanserli hastalarda kanamayı etkili bir şekilde durdurabilir¹¹⁹. Radyoterapi, kanaması olan tüm hastalarda düşünülmesi gereken, iyi tolere edilen, etkili bir hemostatik ajan gibi görünmektedir. Yaygın olarak kullanılan fraksiyonlama çizelgeleri 1, 5 veya 10 fraksiyondur. Performans durumu kötüleşen hastalarda kısa fraksiyonasyon programları kullanılmıştır¹⁰⁸.

2.2.2. COVID-19 ve kolorektal kanserler

Kolorektal kanser, dünya çapında en yaygın malign tümörlerden biridir¹²⁰. Virüsün yayılmasını kontrol etmek için, kanser tedavi merkezlerinin çoğunda COVID-19 ile enfekte hastalar kabul edilmemekle birlikte yeni prosedürler klinik çalışmalarını engelleyebilmekte, hem yeni teşhis edilen kanser hastalarının tedavisi hem de postoperatif hastaların devam eden tedavileri ve takipleri sekteye uğrayabilmektedir. Potansiyel fekal-oral bulaşma riski nedeniyle, kolorektal cerrahi ve endoskopisi dahil olmak üzere kolorektal kanser için tüm cerrahi tedaviler pandemi sırasında ciddi şekilde sınırlandırılmıştır. Ayrıca adjuvan kemoterapilerin bu hastalara uygulanması, immünosupresif etkilerinden ötürü de kısıtlanmıştır¹⁰⁵.

Adjuvan kemoterapi ve palyatif kemoterapi, kolorektal kanser hastalarının uzun vadeli prognozuna büyük ölçüde fayda sağlamıştır. Bununla birlikte, kemoterapinin immünosupresif etkileri, pandemi sırasında kullanımlarını tartışmalı hale getirmiştir¹⁰⁵. Adjuvan kemoterapinin, bu hastaların hayatta kalmasını sağlamadaki önemi göz önüne alındığında, salgın sırasında kesilmemesi gerektiğine inanılmaktadır. Ancak yaşlı hastalarda intravenöz kemoterapi ertelenebilir ve oral kemoterapi ile değiştirilebilir¹²¹. Ayrıca ileri evre hastalarda enfeksiyon olmadığı teyit edilirse kemoterapi ve immünoterapiye devam edilmesi gerekir. Aksi takdirde bu hastalarda tümöre bağlı mortalite artacaktır¹²².

Koronavirüs fekal-oral bulaşma yeteneğine sahip olduğundan endoskopi viral bulaşma sebebiyet verebilir¹²³. Sonuç olarak, pandemi başladıktan sonra endoskopik tedavi uygulanan hasta sayısında azalma beklenebilir. Salgın sırasında endoskopinin selektif olarak yapılabileceğine inanılsa da hastalar sıkı bir şekilde taranmalı ve sadece enfeksiyonsuz hastalara endoskopi yapılmalıdır. Ayrıca, hasta güvenliğini sağlamak için tüm tıbbi ekipman detaylı dezenfekte edilmelidir. Son olarak, rutin endoskopinin sadece yeni teşhis edilmiş kolorektal tümörleri veya polipleri olan ve patolojik doğrulama bekleyen hastalarda yapılması önerilmektedir. Takip sırasında rutin olarak izlenen hastalar için endoskopiler ertelenebilir ve BT veya MRI gibi diğer görüntüleme

yöntemleri ile değiştirilebilir. Bir nüks veya metastaz bulunursa, endoskopilere devam edilmelidir. Yeni tanı konulan hastalarda polipler küçük veya patolojik olarak benign ise endoskopik polipektomi ertelenebilir¹²².

Pandemi sırasında kolorektal cerrahilerde, transfüzyon için uygun kan ürünlerinin eksikliği de dahil olmak üzere birçok sorun yaşanmaktadır. Cerrahi olarak tedavi edildiklerinde viral enfeksiyon riski daha yüksek olabilecek yaşlı hastaları tedavi etme tartışılmaktadır^{124,125}. Pandemi döneminde yatan hasta ve sağlık personelinin güvenliğini sağlamak için “enfeksiyonsuz” alanlar oluşturulmalıdır. Hasta onam belgesine ek olarak, bu alanlara aynı şehirde 14 gün süreyle kaldığını gösteren bir kanıt sunan hastalar ve refakatçileri kabul edilebilir¹²².

Amerikan Cerrahlar Koleji'nin Mart 2020'de yayınladığı kılavuzda Covid-19 pandemisi döneminde kolorektal kanseri tanısı alan hastalara 3 farklı yaklaşım önerilmiştir¹⁶³.

1. Yaklaşım (Eğer hastanede az sayıda Covid-19 hastası yatıyorsa, hastane ekipmanları yeterli ise ve yoğun bakım ünitesi ventilatör kapasitesi yeterli ise)

Birkaç hafta içinde operasyon önerilen hastalar;

- Tama yakın tıkaçıcı kitleler
- Ara ara kan transfüzyonu ihtiyacı olan kanamalı kitleler
- Asemptomatik kolorektal kanser
- Neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapiye yanıt vermeyen tümörler
- Lokal perforasyon ve sepsise sebep olan tümörler

3 ay ertelenebilir durumlar;

- Herediter sendromlar için profilaktik cerrahi
- Büyük, benign görünümlü polipler
- Küçük, asemptomatik karsinoid tümörler

2. Yaklaşım (Eğer hastanede çok sayıda Covid-19 hastası yatıyorsa, hastane ekipmanları ve yoğun bakım ünitesi ventilatör kapasitesi kısıtlı ise)

Birkaç hafta içinde operasyon önerilen hastalar;

- Stent uygulama şansı olmayan tıkaçıcı kitleler
- Sık kan transfüzyonu ihtiyacı olan kanamalı kitleler
- Tama yakın tıkaçıcı rektal tümörler
- Perforasyon ve sepsis bulgusu olan hastalar

Ertelenebilir durumlar;

- Rutin planlanmış tüm cerrahi prosedürler
3. Yaklaşım (Eğer hastanenin bütün kaynakları Covid-19 hastaları için ayrılmış ise ve ameliyatı ertelenirse saatler içinde ölümün muhtemel olduğu durumlar)
- Birkaç hafta içinde operasyon önerilen hastalar;
- Perfore, obstrükte ya da aktif kanamalı tümörler
 - Sepsis bulguları

Bunun dışında diğer bütün cerrahilerin ertelenmesi önerilmektedir¹⁶³.

COVID-19 enfeksiyon kontrolü için uygun önlemler üzerinde fikir birliğinin sağlanmasının ardından acil tanısal kolonoskopi uygulanabilmektedir. Semptomatik hastaların triyajında yaygın olarak uygulanan fekal immünokimyasal testler ile birinci basamak tedavi genel olarak daha iyi uygulanmaktadır¹²⁶. Bununla birlikte koruma için klinik ve sağlık-ekonomik koşullar iyi sağlanmış olsa da sağlık sistemi kapasitesi üzerindeki akut baskı karşısında kanser tanı ve tedavi hizmetlerinin korunabildiği tartışmalıdır. Yarının artan ölümlerini bugünün acil durumlarına göre önceliklendirmek politik olarak zordur¹²⁷. Dünyanın farklı ülkelerinde pandemi süresince kanser teşhisi ve tedavisinin asgari düzeyde kesintiye uğramasıyla, bunlara yönelik hizmetler yeniden yapılandırılabilen ve buna yönelik özel bağımsız tesislerin kurulması söz konusu olmaktadır¹²⁸.

2.2.3. COVID-19 ve meme kanserleri

Pandemi süresince diğer birçok kanser türünde olduğu gibi meme kanseri tedavisinin yönetiminde de kaynakların sınırlı kullanımı ve sağlık personelinin pandemi koşullarına göre çalışma disiplini nedeniyle zorluklar yaşanmaktadır. Klinisyenlerin çoğu dünya çapındaki COVID-19 salgını sırasında klinik kararları alabilmek için bir standart olarak Amerikan Meme Cerrahları Derneği'nin (ASBrS), Meme Merkezleri için Ulusal Akreditasyon Programı'nın (NAPBC), Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı'nın (NCCN), Amerikan Cerrahlar Birliği Kanser Komisyonu'nun (CoC) ve Amerikan Radyoloji Birliği (ACR) kılavuzlarını kullanmışlardır¹²⁹. Meme kanserli hastaların tedavisindeki amaç, epidemiyi göz önünde bulundurarak hastalar için optimal uzun vadeli klinik sonuçlar elde etmek; hastalar ve personel arasında enfeksiyon veya maruz kalma riskini düşürmek; hastaları immunosupresyon gibi tedaviye bağlı yan etkilerden korumak; hastaneler sağlık kriziyle boğuşurken viral kaynakların sağlık sistemi içinde korunmasını sağlamak¹³⁰.

Kapsamlı tartışmaların ardından, kuruluşların konsorsiyumu ve temsilcileri, meme kanserli hastaları aşağıdaki gibi üç önceliğe göre ayırmıştır¹³¹.

1. Öncelik A: Bu gruptaki hastalar, hemen tedavi edilmesi gereken ve yaşamını tehdit edebilecek bir hastalığı olan veya tedavi uygulanmadığı takdirde giderek rahatsız edici semptomları olabilecek hastalardır.

2. Öncelik B: Bu gruptaki hastalar, acil tedaviye ihtiyaç duymayan ancak tedavisi uzun süreli salgın sonuna kadar ertelenemeyecek hastalardır. Bu öncelik alt gruplara ayrılır: B1 (yüksek öncelik), B2 (orta seviye öncelik), B3 (düşük öncelik).

3. Öncelik C: Bu gruptaki hastalar, pandemi bitene kadar tedavisi ertelenebilecek ve bu gecikme sonucunda olumsuz bir sonuçla karşılaşmayacak hastalardır.

Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) tarafından yaklaşımlar ve tedavi önerileri (meme hastalığının ayakta tedavisi, tanısı ve görüntülemesi, cerrahi onkolojisi, radyasyon onkolojisi ve tıbbi onkoloji) yüksek, orta ve düşük öncelikli olarak sınıflandırılmıştır¹³².

1. Yüksek Öncelik: Klinik olarak stabil olmayan veya yaşamı tehdit eden kanser tanısı alan ve hastanede acil tedavisi gereken hastalara öneriler uygulanır.

2. Orta öncelikli: Takibi altı haftadan fazla ertelenen hastalara öneriler uygulanır. COVID-19 pandemisinin neden olduğu gecikme riskleri değerlendirilmekte olup, bu durumu olumsuz etkileyebileceğinden endişe edilmemelidir.

3. Düşük öncelikli: COVID-19 pandemisinin sonuna kadar sağlık hizmetleri ertelenebilecek hastalara öneriler uygulanır.

ACS sağlık sistemini ve hastaneleri, toplum kaynaklarının ve sağlık çalışanlarının yeterliliğine göre üç aşamada değerlendirilmiştir.

1. Aşamada hastanelerdeki COVID-19 hastalarının sayısı azdır ve kaynaklar yeterlidir. Tedavisi biten neoadjuvan hastalar, klinik evresi T2 veya N1 ER +/PR +/HER2-tümörü olan hastalar, üçlü negatif veya HER2 + hastalar, malign olasılığı olan uyumsuz biyopsiler, malign nüks eksizyonu olan vakalar en kısa sürede izlenmesi gereken durumlardır.

2. Aşamada COVID-19 hastalarının sayısı artar ve hastanelerin kaynakları sınırlıdır. Meme apsesinin insizyonu ve drenajı, hematoma boşaltılması, iskemik mastektomi flebinin revizyonu ve olog doku flebinin revizyonu bir an önce ele alınması gereken durumlardır.

3. Aşamada hastaneler COVID-19 hastalarıyla dolu olup, hastane kaynaklarının yetersiz olduğu belirtilmektedir. Meme apsesinin insizyonu ve drenajı, hematoma boşaltılması, iskemik mastektomi flebinin revizyonu ve olog doku flebinin revizyonu bir an önce ele alınması gereken durumlardır. Faz 2 ve faz 3 koşullarında uygun vakalarda neoadjuvan kemoterapi düşünülebilir. Faz 1 koşullarında kurumsal kaynaklar yeterliyse, hastayı neoadjuvan kemoterapi ile immün sistemi baskılanmış bir duruma maruz bırakmak yerine cerrahi ile ilerlemek tercih edilebilir¹³³.

Mamografi, ultrason ve MRI dahil olmak üzere tüm görüntüleme çalışmaları COVID-19 dönemi bitene kadar ertelenmelidir. Çünkü tarama mamografisinin önerilen kısa süre için ertelenmesinin mortaliteyi etkileyeceğine dair bir kanıt yoktur¹²⁹. Pandemi uzun sürebileceğinden ve bu da uzun vadede hastaların yaşamını tehdit edebileceğinden yeterli kaynaklara sahip hastanelerde, anormal bir mamogram veya şüpheli meme kanseri semptomları için tanısal görüntüleme, BIRADS 4 veya 5 lezyonları için biyopsi alınması ve hastalık değerlendirmesi veya kemoterapi öncesi değerlendirme için meme MRG'si halen yapılmaktadır¹³¹.

Birçok kılavuz meme kanseri tedavisine yaklaşımda ortak noktalara sahiptir, ancak hastaların vaka bazında değerlendirilmesi önerilir. Apse ve enfeksiyon gibi bir komplikasyon acil tedavi gerektirmedikçe atipi, profilaktik/risk azaltıcı cerrahi ve benign meme hastalıklarının ameliyatları en az üç ay ertelenmelidir. Atipik hiperplazi ve lobüler karsinoma in situ gibi ER ekspres eden tipler, tamoksifen veya aromataz inhibitörleri ile tedavi edilebilir. Duktal karsinoma in situ (DCIS)'nin ana tedavisi, tüm meme radyasyon tedavisi ile veya bu tedavi olmaksızın meme koruyucu cerrahi veya alternatif olarak mastektomi olmasına rağmen, pandemi nedeniyle tedavi yönetimi değişmiştir. Pandemi döneminde DCIS tedavisinde alınan kor biyopsilerde hormon reseptör durumunun belirlenmesi önemlidir. ER+ DCIS hastaları öncelikle endokrin tedavi ile tedavi edilmeli ve periyodik olarak kontrol edilmelidir. Volümü ve invaziv hastalık riski düşük olan ER-DCIS hastaları tedavi edilmeden periyodik olarak takip edilebilmektedir. ER- DCIS ileri evreyse, büyük hacimli veya palpe edilebilir ise hastaların yeniden değerlendirilmesi daha sık yapılmalıdır¹³⁴.

Genel olarak, erken evre meme kanserli hastalar, radyoterapili veya radyoterapisiz primer cerrahiye (meme koruyucu cerrahi veya mastektomi) tabi tutulur. Lokal tedaviyi takiben, tümör boyutu, evresi, lenf nodu tutulumu, ER/PR durumu ve HER2 reseptörünün ekspresyonu gibi primer tümör özelliklerine bağlı olarak adjuvan sistemik tedavi

önerilebilir. Ancak pandemi döneminde invaziv meme kanseri tedavisinde de bazı öncelikler değişmiştir. ER+ erken meme kanseri hastaları, COVID-19 salgını sırasında ameliyattan önce neoadjuvan endokrin tedavisi görmelidir. Tamoksifen ve aromataz inhibitörleri arasındaki seçim kararı, hastaların premenopozal veya postmenopozal durumuna ve hormonal durumuna bağlıdır. Hasta postmenopozal değilse, alternatif bir endokrin ajanı düşünmek için hormonal durumun ardışık olarak değerlendirilmesi önerilir¹³⁴. HER2'yi fazla eksprese eden (HER2+) ve üçlü negatif (TN) meme kanserlerinde patolojik tam yanıt oranı daha yüksektir ve daha yaygın olan hormon-reseptör pozitif kanserlerde daha azdır. Sonuç olarak, T2 veya daha ileri tümörü olan veya LN tutulumu olan TN ve Her2+ meme kanseri hastaları neoadjuvan tedavi adaydır ve pandemi sürecinde bu hastalara yaklaşımda anlamlı bir farklılık görülmemiştir. T1N0M0 evrede olan hastalar da COVID-19 pandemisi sırasında ameliyattan önce N-asetilsistein almaya teşvik edilmiştir¹³⁴. N-asetilsistein alan hastalar, immün yetersizlik nedeniyle COVID-19 enfeksiyonu için yüksek risk altındadır. Kanser hastalarında COVID-19 semptomları genel popülasyonla çoğunlukla aynıdır. N-asetilsistein alan meme kanseri hastalarındaki ilaçlar, ateşin çıkmasını veya diğer semptomların gelişimini baskılayabilir ve COVID-19 hastalığı sepsis gelişene kadar asemptomatik olabilir. Hasta kanser tedavisi görürken COVID-19 pozitif çıkarsa, iyileşene kadar tedavisinin durdurulması gerekir¹³⁵.

Gecikmiş meme rekonstrüksiyonu ve planlı sekonder veya revizyon meme rekonstrüksiyonu gibi rekonstrüktif cerrahi prosedürleri elektif süreçlerdir ve pandemi bitene kadar ertelenmelidir. Komplikasyon olasılığı, hastanede kalış süresinin uzaması ve ek ameliyatlara ihtiyaç duyulması nedeniyle lumpektomi veya mastektomi sonrası acil rekonstrüksiyon, risk dengelenerek yapılmalıdır. Meme rekonstrüksiyonu için acil otolog flep rekonstrüksiyonu isteğe bağlıdır ve ertelenmelidir. Ancak acil doku genişletici veya direkt implant rekonstrüksiyonu ile ilgili kararlar, hastanenin kaynaklarına ve hasta özelliklerine göre verilmelidir¹³⁶.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışma Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezinde Genel Cerrahi Kliniğine başvuran kolorektal, meme veya mide kanseri tanısı olan 213 hastanın hastane kayıtlar retrospektif olarak değerlendirilip demografik verileri kaydedildi. Çalışmaya Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onay tarihinden itibaren (Tarih: 26/07/2021 Karar no: 2021/173) COVID-19 Pandemisi öncesi dönemde ve ilk COVID-19 vakası görülmesinden sonraki dönemde Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Genel Cerrahi Kliniği'nde kolorektal, meme veya mide kanseri tanısı almış olan hastalar dahil edildi.

COVID-19 Pandemisi öncesi dönemde ve COVID-19 Pandemisi döneminde çalışmaya seçilen hastaların çalışma için dahil edilme kriterleri şunlardır:

- Türkiye'deki ilk COVID-19 vakasının görüldüğü 11.03.2020 tarihinden önceki 1 (bir) yıl içinde (10.03.2019-10.03.2020) ve ilk vakanın görüldüğü tarihten itibaren 1 (bir) yıl içinde (11.03.2020-11.03.2021) kaydı olma
- Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Genel Cerrahi Kliniği'ne başvurma
- 18 yaş ve üzerinde olma
- Bilgisayarlı Tomografi ve patolojik olarak onaylanmış kolorektal, meme veya mide kanseri tanısı olma

Çalışmadan dışlanma kriterleri ise

- Verilen tarihler dışındaki kayıtlar
- Farklı merkezlerde tanı almış olma
- 18 yaşın altında olma
- Gebelik durumu
- Kolorektal, meme veya mide kanseri dışında tanıya sahip olma
- Kolorektal, meme veya mide kanseri tanıları onaylanmamış veya evrelendirilememiş olma

Çalışmada bu dahil edilme kriterlerine uygun olarak seçilen toplam 213 hastadan pandemi öncesi döneminde 42 kolorektal kanseri, 38 meme kanseri ve 33 mide kanseri tanısı alan

toplam 113 hasta ve pandemi sonrası dönemde 38 kolorektal kanseri, 34 meme kanseri ve 28 mide kanseri tanısı almış toplam 100 hastanın kaydı değerlendirildi.

COVID-19 Pandemisi öncesi dönemde ve COVID-19 Pandemisi döneminde hasta kayıtlarından elde edilen ve değerlendirilen veriler şunlardı:

- 1- Yaş
- 2- Cinsiyet
- 3- Klinik tanı ve evre
- 4- Patolojik tanı
- 5- Abdomen BT
- 6- Yapılan operasyon

3.2. Patolojik Evrelendirme

Patolojik evreler Amerikan Ortak Kanser Komitesi'nin (AJCC) kabul ettiği TNM sınıflamasına göre belirlendi¹⁶⁴ .. Bu kriterlere göre kanser evreleri şunlardı:

3.2.1. Mide Kanseri Evreleri

EVRE IA T1N0M0

EVRE IB T1N1M0

T2N0M0

EVRE II T1N2,T2N1,T3N0

EVRE IIIA T2N2,T3N1,T4N0

EVRE IIIB T3N2M0

EVRE IV T4N1,T1N3,T2N3,T3N3, T4N2,T4N3,M1

T (Tümör)

Tis Karsinoma in situ (lamina propriyayı aşmamış)

T1 Mukoza, Submukoza (sm1, sm2, sm3)

T2 Kas

T3 Seroza

T4 Komşu organlara invaze

N (Lenf bezi)

N0 Lenf bezi tutulumu yok

- N1 1-6 lenf bezi tutulmuş
N2 7-15 lenf bezi tutulmuş
N3 > 15 lenf bezi tutulmuş

M (Metastaz)

- M0 Metastaz yok
M1 Metastaz var

3.2.2. Kolorektal Kanser Evreleri

- EVRE I** T1NoMo
T2NoMo
EVRE II A T3NoMo
EVRE II B T4NoMo
EVRE IIIA T1-2N1Mo
EVRE IIIB T3-4N1Mo
EVRE IIIC T1-4N2Mo
EVRE IV T1-4N1-2M1

T(Tümör)

- T1 Submukoza invazyonu
T2 Muscularis propria invazyonu
T3 Seroza invazyonu
T4 Komşu organ invazyonu

N(Lenf nodu)

- N0 Regional lenf nodu tutulumu yok
N1 1 -3 pozitif nod
N2 4 ya da daha fazla pozitif nod

M(Metastaz)

- M0 Metastaz yok
M1 Uzak organ metastazı

3.2.3. Meme Kanseri Evreleme

T (Tümör)

- Tis Karsinoma in situ
- T1 Tümör boyutu ≤ 20 mm
- T2 Tümör boyutu >20 mm, ≤ 50 mm
- T3 Tümör boyutu >50 mm
- T4 Göğüs duvarı veya meme cildi içine büyüyen her boyutta tümör. Buna inflamatuvar göğüs kanseri dahildir.

N (Lenf bezi)

- N0 Lenf nodu metastazı yok
- N1 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu.
- N2 4-9 aksiller lenf nodu tutulumu.
- N3 10 ya da daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu

M (Metastaz)

- M0 Metastaz yok
- M1 Metastaz var

Evre I	T1	N0	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	No	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0

Evre III C Her T N3 M0

Evre IV Her T Her N M1

3.3. İstatistiksel değerlendirme

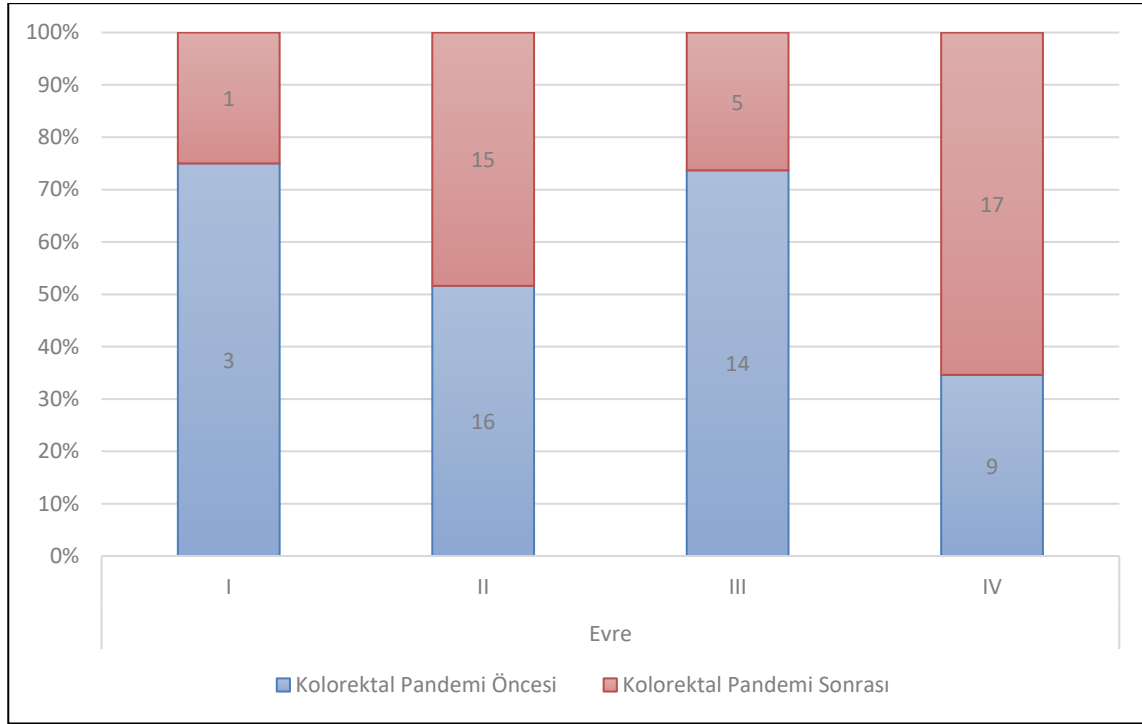
Değişkenlerin analizinde SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk francia testi ile değerlendirilirken varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre birbiri ile karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla birlikte kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square ve Fisher Freeman Halton testleri Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edildi ve sütun oranların birbiri ile karşılaştırılıp Benjamini-Hochberg düzeltmeli p değeri sonuçlarına göre ifade edildi. Nicel değişkenler tablolarda ortalama (standart sapma) (Minimum / Maximum) şeklinde ifade edilirken kategorik değişkenler ise n(%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0.05 ten küçük anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Kliniğimize 10 Mart 2019-11 Mart 2021 tarihleri arasında başvuran 213 kanser tanısı hastadan 113'ü pandemi öncesinde başvurmuş olup 42'si kolorektal kanser, 38'i meme kanseri, 33'ü mide kanseri tanısı alan hastalar ve pandemi sırasında başvuran 100 hastadan 38'i kolorektal, 34'ü meme ve 28'i mide kanseri tanılı hastalardır. Kolorektal kanser tanılı hasta grubunda pandemi öncesi dönemde 20 kadın hasta ve 22 erkek hasta, pandemi sırasında 21 kadın ve 17 erkek hasta başvurmuş, cinsiyet açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($P>0,05$). Meme kanseri tanılı hasta grubunda her iki dönemde başvuran erkek hasta olmadığı için istatistiksel inceleme yapılmadı. Mide kanseri tanılı hasta grubunda pandemi öncesi dönemde 15 kadın, 18 erkek hasta başvurmuş, pandemi sırasında 5 kadın, 23 erkek hasta başvurmuş, pandemi sırasında mide kanseri tanısı ile başvuran erkek hasta hasta sayısında artış olduğu belirlendi, istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($P=0,030$) (Tablo 4.4). Pandemi öncesi dönemde başvuran kolorektal kanser tanılı hastaların yaş ortalaması 64,9 (38-91), pandemi sırasında başvuran kolorektal kanser tanılı hastaların yaş ortalaması 66,2 (41-92) bulundu, istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P>0,663$). Pandemi öncesi dönemde başvuran meme kanseri tanılı hastaların yaş ortalaması 56,7 (24-83), pandemi sırasında başvuran meme kanseri tanılı hastaların yaş ortalaması 56,2 (31-81) bulundu, istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P>0,05$). Pandemi öncesi dönemde başvuran mide kanseri tanılı hastaların yaş ortalaması 62,2 (38-85), pandemi sırasında başvuran hastaların yaş ortalaması 64,9 (46-89) bulundu, istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Pandemi öncesi kolorektal kanser tanısı alan 42 hastanın 2'si (%4,8) ve pandemi sırasında kolorektal kanser tanısı alan 38 hastadan 3'ü (%7,9) uzak organ metastazı olması nedeniyle evre IV kabul edildi, opere edilmedi ve medikal onkolojiye yönlendirildi. Pandemi öncesi dönemde kolorektal hasta grubunda en çok uygulanan operasyon sağ hemikolektomi olup 12 (%28,6) hastaya uygulanmıştır. Pandemi sırasında kolorektal hasta grubunda da en çok uygulanan operasyon sağ hemikolektomi olup 11 (%28,9) hastaya uygulanmıştır. Kolorektal kanser tanılı hasta grubunda abdominoperineal rezeksiyon pandemi öncesi dönemde 4 (%9,5) hastaya, pandemi sırasında 2 (%5,3) hastaya uygulanmıştır. Low anterior rezeksiyon pandemi öncesi dönemde 11 (%26,2) hastaya, pandemi sırasında 6 (%15,8) hastaya uygulanmıştır. Segmenter sigmoid kolon

rezeksiyonu pandemi öncesi 5 (%11,9) hastaya, pandemi sırasında 3 (%7,9) hastaya uygulanmıştır. Sol hemikolektomi pandemi öncesi dönemde 4 (%9,5) hastaya, pandemi sırasında 3 (%7,9) hastaya uygulanmıştır. Tanısal laparotomi+kolostomi açılması pandemi öncesi dönemde 3 (%7,1) hastaya, pandemi sırasında 8 (%21,1) hastaya uygulanmıştır. Subtotal kolektomi pandemi öncesi dönemde 1 (%2,4) hastaya uygulanmış olup pandemi sonrası dönemde bu operasyon uygulanan hasta yoktur. Total kolektomi prosedürü pandemi sırasında 2 (%5,3) hastaya uygulanmış olup pandemi öncesi dönemde bu operasyonun uygulandığı hasta yoktur (Tablo 4.2).



Grafik 1. Kolorektal kanseri tanısı alan hastaların evrelerinin grafiği

	Kolorektal		P
	Önce (n=42)	Sonra (n=38)	
Yaş, mean (SD.) (min-max)	64.9 (12.9) (38-91)	66.2 (13.1) (41-92)	0.663 ^t
Cinsiyet, n (%)			0.512 ^c
Kadın	20 (47.6)	21 (55.3)	
Erkek	22 (52.4)	17 (44.7)	
Evre, n (%)			0.048 ^f
I	3 (7.1)	1 (2.6)	>0.05
II	16 (38.1)	15 (39.5)	>0.05
III	14 (33.3) ^B	5 (13.2)	0,034
IV	9 (21.4)	17 (44.7) ^A	0,026
^t Independent Samples t test(Bootstrap), ^c Pearson Chi-Square Test(monte carlo); Post hoc Test: Benjamini-Hochberg correction, ^f Fisher Freeman Halton Test(monte carlo); Post hoc Test: Benjamini-Hochberg correction, SD.: Standard Deviation, ^A pandemi öncesine göre anlamlılığı ifade eder, ^B pandemi sonrasına göre anlamlılığı ifade eder			

Tablo 4. 1. Kolorektal kanseri tanısı alan hastaların demografik ve klinik verileri

Operasyon	Kolorektal		Meme		Mide	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Abdominoperineal rezeksiyon	4 (9.5)	2 (5.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Low anterior rezeksiyon	11 (26.2)	6 (15.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lumpektomi	0 (0)	0 (0)	9 (23.7)	10 (29.4)	0 (0)	0 (0)
Meme koruyucu cerrahi	0 (0)	0 (0)	2 (5.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Meme koruyucu cerrahi+aksiller diseksiyon	0 (0)	0 (0)	12 (31.6)	14 (41.2)	0 (0)	0 (0)
Modifiye radikal mastektomi+aksiller diseksiyon	0 (0)	0 (0)	11 (28.9)	6 (17.6)	0 (0)	0 (0)
Opere edilmedi onkolojiye yönlendirildi	2 (4.8)	3 (7.9)	2 (5.3)	2 (5.9)	6 (18.2)	10 (35.7)
Sağ hemikolektomi	12 (28.6)	11 (28.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Segmenter sigmoid rezeksiyon	5 (11.9)	3 (7.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Simple mastektomi	0 (0)	0 (0)	2 (5.3)	2 (5.9)	0 (0)	0 (0)
Sol hemikolektomi	4 (9.5)	3 (7.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subtotal gastrektomi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (15.2)	9 (32.1)
Subtotal kolektomi	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tanısal laparotomi+kolostomi açılması	3 (7.1)	8 (21.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total gastrektomi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11 (33.3)	4 (14.3)
Total kolektomi	0 (0)	2 (5.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unrezektabl	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11 (33.3)	5 (17.9)

Tablo 4.2. Kolorektal, meme ve mide kanseri hastalarına uygulanan cerrahi prosedürlerin verileri

Kolorektal kanser tanılı hasta grubunun evreleri incelendiğinde pandemi sırasında başvuran hastaların pandemi öncesi dönemde başvuran hastalara göre daha ileri evrede başvurduğu belirlenmiştir ($P=0,048$). Pandemi öncesi dönemde 3 (%7,1), pandemi sırasında 1 (2,6) hasta evre I tanı almış, bu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($P>0,005$). Pandemi öncesi 16 (%38,1), pandemi sırasında 15 (%39,5) hasta evre II tanı almış, bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P>0,05$). Pandemi öncesi 14 (%33,3), pandemi sırasında 5 (%13,2) hasta evre III tanı almış, pandemi sırasında başvuran evre III kolorektal kanser tanılı hasta sayısı pandemi öncesi döneme göre anlamlı düşüş göstermiştir ($P=0,034$). Pandemi öncesi 9 (%21,4), pandemi sırasında 17 (%44,7) hasta evre IV tanı almış, pandemi sırasında başvuran evre IV kolorektal kanser tanılı hasta sayısı pandemi öncesi döneme göre anlamlı artış göstermiştir ($P=0,026$) (Tablo 4.1).

Pandemi öncesi meme kanseri tanısı alan 38 hastanın 2'si (%5,3) ve pandemi sırasında meme kanseri tanısı alan 34 hastadan 2'si (%5,9) uzak organ metastazı olması nedeniyle evre IV kabul edildi, opere edilmedi ve medikal onkolojiye yönlendirildi. Pandemi öncesi dönemde meme kanseri hasta grubunda en çok uygulanan operasyon meme koruyucu cerrahi+aksiller diseksiyon olup 12 (%31,6) hastaya uygulanmıştır. Pandemi sırasında meme kanseri hasta grubunda da en çok uygulanan operasyon meme koruyucu cerrahi+aksiller diseksiyon olup 14 (%41,2) hastaya uygulanmıştır. Meme kanseri tanılı hasta grubunda lumpektomi pandemi öncesi dönemde 9 (%23,7) hastaya, pandemi sırasında 10 (%29,4) hastaya uygulanmıştır. Modifiye radikal mastektomi+aksiller diseksiyon pandemi öncesi dönemde 11 (%28,9) hastaya, pandemi sırasında 6 (%17,6) hastaya uygulanmıştır. Simple mastektomi pandemi öncesi 2 (%5,3) hastaya, pandemi sırasında 2 (%5,9) hastaya uygulanmıştır (Tablo 4.2).

Meme kanseri tanılı hasta grubunun evreleri incelendiğinde pandemi sırasında başvuran hastaların pandemi öncesi dönemde başvuran hastalara göre evrelerinde anlamlı farklılık saptanmadı ($P=0,098$). Fakat evreleri ayrı ayrı inceleyecek olursak pandemi öncesi dönemde 14 (%36,8), pandemi sırasında 4 (11,8) hasta evre I tanı almış, bu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($P=0,01$). Pandemi öncesi 13 (%34,2), pandemi sırasında 17 (%50,0) hasta evre II tanı almış, bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P>0,05$). Pandemi öncesi 8 (%21,1), pandemi sırasında 9 (%26,5) hasta evre III tanı almış, bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P>0,05$). Pandemi öncesi 3 (%7,9), pandemi

sırasında 4 (%11,8) hasta evre IV tanı almış, bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (P>0,05) (Tablo 4.3).

	Meme		p
	Önce (n=38)	Sonra (n=34)	
Yaş , mean (SD.) (min-max)	56.7 (13.5) (24-83)	56.2 (14.8) (31-81)	0.885 ^t
Cinsiyet , n (%)			-
Kadın	38 (100.0)	34 (100.0)	
Erkek	0 (0.0)	0 (0.0)	
Evre , n (%)			0.098 ^f
I	14 (36.8)	4 (11.8)	0.016 ^f
II	13 (34.2)	17 (50.0)	
III	8 (21.1)	9 (26.5)	
IV	3 (7.9)	4 (11.8)	

^tIndependent Samples t test(Bootstrap), ^c Pearson Chi-Square Test(monte carlo) ^f Fisher Freeman Halton Test(monte carlo) SD.: Standard Deviation

Tablo 4. 3. Meme kanseri tanısı alan hastaların demografik ve klinik verileri

Pandemi öncesi mide kanseri tanısı alan 33 hastanın 6'sı (%18,2) ve pandemi sırasında mide kanseri tanısı alan 28 hastadan 10'u (%35,7) uzak organ metastazı olması nedeniyle evre IV kabul edildi, opere edilmedi ve medikal onkolojiye yönlendirildi. Pandemi öncesi dönemde mide kanseri hasta grubunda en çok uygulanan operasyon total gastrektomi olup 11 (%33,3) hastaya uygulanmıştır. Pandemi sırasında mide kanseri hasta grubunda en çok uygulanan operasyon subtotal gastrektomi olup 9 (%32,1) hastaya uygulanmıştır. Mide kanseri tanılı hasta grubunda subtotal gastrektomi pandemi öncesi dönemde 5 (%15,2) hastaya, pandemi sırasında 9 (%32,1) hastaya uygulanmıştır. Total gastrektomi pandemi öncesi dönemde 11 (%33,3) hastaya, pandemi sırasında 4 (%14,3) hastaya uygulanmıştır. Pandemi öncesi opere edilen mide kanseri tanılı 11 (%33,3) hasta ve pandemi sırasında opere edilen 5 (%17,9) hasta unrezektabl kabul edilmiştir (Tablo 4,2).

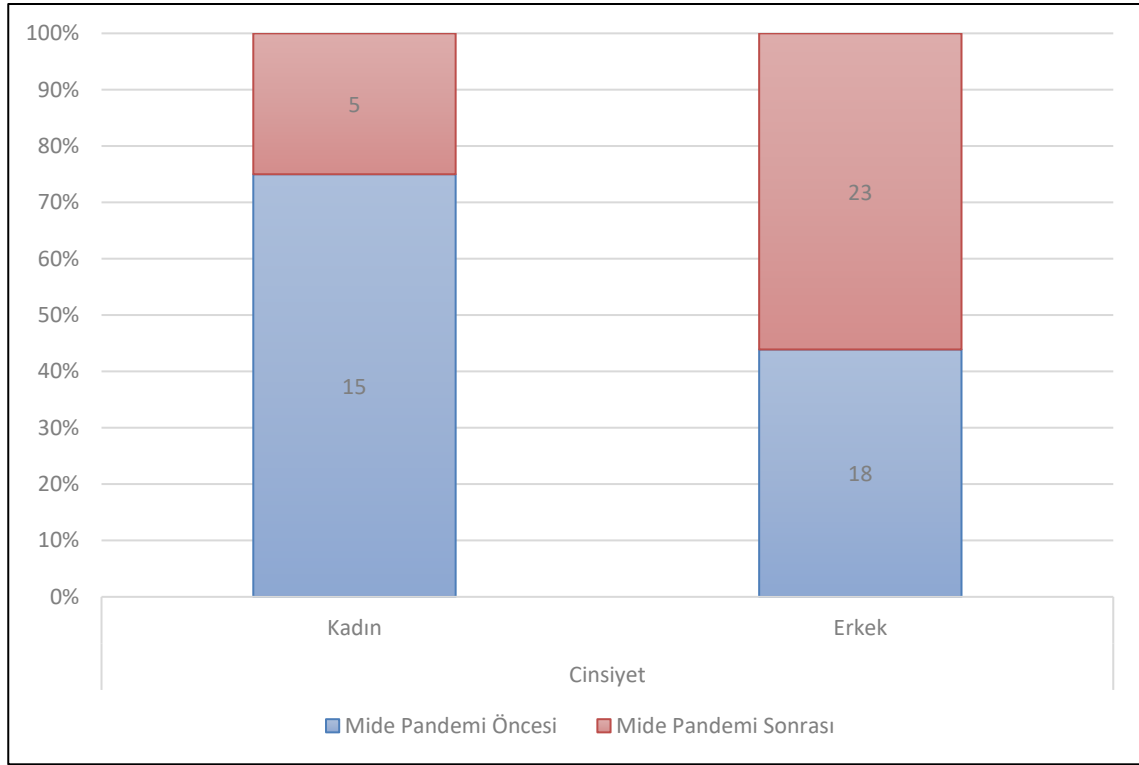
Mide kanseri tanılı hasta grubunun evreleri incelendiğinde pandemi sırasında başvuran hastaların pandemi öncesi dönemde başvuran hastalara göre evrelerinde anlamlı farklılık saptanmadı (P=0,386). Pandemi öncesi dönemde 4 (%12,1), pandemi sırasında 2 (%7,1)

hasta evre I tanı almış, bu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($P>0,005$). Pandemi öncesi 1 (%3,0), pandemi sırasında 4 (%14,3) hasta evre II tanı almış, bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P>0,05$). Pandemi öncesi 8 (%24,2), pandemi sırasında 8 (%26,6) hasta evre III tanı almış, bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P>0,05$). Pandemi öncesi 20 (%60,6), pandemi sırasında 14 (%50,0) hasta evre IV tanı almış, bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P>0,05$) (Tablo 4.4).

	Mide		p
	Önce (n=33)	Sonra (n=28)	
Yaş, mean (SD.) (min-max)	62.2 (13.7) (38-85)	64.9 (11.6) (46-89)	0.392 ^t
Cinsiyet, n (%)			0.030 ^c
Kadın	15 (45.5) ^B	5 (17.9)	
Erkek	18 (54.5)	23 (82.1) ^A	
Evre, n (%)			0.386 ^f
I	4 (12.1)	2 (7.1)	
II	1 (3.0)	4 (14.3)	
III	8 (24.2)	8 (28.6)	
IV	20 (60.6)	14 (50.0)	

^t Independent Samples t test(Bootstrap), ^c Pearson Chi-Square Test(monte carlo); Post hoc Test: Benjamini-Hochberg correction, ^f Fisher Freeman Halton Test(monte carlo), SD.: Standard Deviation, ^A pandemi öncesine göre anlamlılığı ifade eder, ^B pandemi sonrasına göre anlamlılığı ifade eder

Tablo 4. 4. Mide kanseri tanısı alan hastaların demografik ve klinik verileri



Grafik 2. Mide kanseri tanısı alan hastaların cinsiyet dağılımı

5. TARTIŞMA

COVID-19 pandemisinin kanser prevalansının hızla arttığı bir dünyada patlak vermesiyle uluslararası sağlık sistemlerinde çeşitli endişeler doğmuştur. Sağlık hizmetleri, toplum üzerinde geniş kapsamlı etkilere sahip olmasının yanı sıra, odak noktasını COVID-19 hastalarına kaydırmış ve böylece diğer tüm sağlık hizmetleri alanlarında olumsuz etkiler yaratmıştır. Artan COVID-19 hasta sayısı ve başvurularına bağlı olarak sağlık çalışanlarının pandemi servislerinde hizmet vermesi ve azalan poliklinik sayıları sonucu poliklinik hizmetleri, elektif cerrahiler ve endoskopik işlem randevularında ertelemeler yaşanmıştır. Azalan poliklinik randevuları ve zorunlu haller dışında uygulanan kısıtlamalar nedeniyle randevularını ertelemek zorunda kalan hastalar daha ileri tarihlerde sağlık kuruluşlarına başvurmuştur. Çoğunlukla Avrupa ve ABD’de yapılan uluslararası bilimsel yayınlarda pandemi döneminin malignite tanısı alan hastalar üzerine etkileri araştırılmıştır^{108,122}. Bu çalışmada kliniğimize pandemi öncesi dönemde (10.03.2019-10.03.2020) ve pandemi sırasında (11.03.2020-11.03.2021) başvuran kolorektal, meme veya mide kanseri hastaları başvuru dönemlerine göre iki gruba ayrılmış ve ilk başvurudaki demografik ve klinik verileri ve patolojik evreleri karşılaştırılmıştır. COVID-19 pandemisi sırasında özellikle kolorektal kanser vakalarının pandemi öncesine kıyasla daha ileri evrelerde olduğu belirlenmiştir. Bu da pandemi sürecinde kolonoskopi randevularının ertelenmesi ve hastaneye geç başvuruların olması sebebiyle kolorektal kanser hastaların daha ileri evrelerde başvurduğunu düşündürmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri’nde 20 farklı enstitüden elde edilen 28 milyon hasta verisini içeren güncel bir çalışmada malign, benign, in situ ve tanımlanmamış neoplazm tanılarında sahip hastalar incelenmiş, 2019 verileri ile Mart ve Nisan 2020 verileri karşılaştırıldığında araştırılan tüm mevcut kohortlarda önemli bir düşüşe işaret eden eğilimler belirlenmiş ve en büyük düşüş Nisan 2020'deki kanserli vaka sayısında görülmüştür. Analiz edilen kanser türlerinden akciğer, kolorektal ve hematolojik kanser kohortlarında 2020 yılındaki düşüşlerin (sırasıyla -%39,1, -39,9, -%39,1), meme, prostat kanseri ve melanom (sırasıyla -%47,7, -%49,1, -%51,8) kohortlarındaki düşüşlere kıyasla daha küçük boyutta olduğu belirlenmiştir. Buna ek olarak, meme kanseri taramalarının %89,2 ve kolorektal kanser taramalarının %84,5 oranında düştüğü ve toplam kanser taramalarının büyük ölçüde azaldığı tespit edilmiştir¹³⁷. Çalışmamızda pandemi öncesi dönemde 1 yıl içerisinde 113 kanserli vaka başvurusu yapıldığı ve pandemi sırasında aynı sürede pandeminin bir

sonucu olarak farklı kanser tiplerine bağlı hasta sayılarında azalma olduğu (n=100) görülmüştür (%12 oranında düşüş). Pandemi sırasında tek düşüşün mide kanserli vakalarda olduğu fakat bu düşüşün üç farklı kanser türünün dağılımında anlamlı bir fark göstermediği tespit edildi. Kanser taramalarında ve yeni kanser tanısı insidansındaki düşüşler, gelecekte ileri evre kanserli hasta sayısında bir artış olasılığının yanı sıra gecikecek testlerin yeniden planlanmasına bağlı olarak kanser tarama prosedürlerine olan talebin artacağını düşündürmektedir.

Ağır hastane yükü ve onkolojik/cerrahi kaynaklarda ciddi kısıtlamalara yol açan pandemi döneminde kanser hastalarının tedavisi, yeni bir “pandemik” tedavi algoritması ile kaynakların yeniden tahsis edilmesi ihtiyacını ortaya çıkarmıştır. Neoadjuvan/perioperatif (radyo-) kemoterapi, postoperatif tedaviye uyumu zayıf olan ileri evre kanser vakalarının çoğunda uygulanmaktadır¹⁰⁸. Türkiye’de özellikle mide kanser hastalarında ilk etapta radikal cerrahi sıklıkla kullanılmakta ve yüksek nüks riski olan hastalar için de adjuvan kemoterapi uygulanmaktadır¹³⁸. Ayrıca, yaşı nüfus tek başına ameliyatla etkin bir şekilde tedavi edilebilmekte, böylece daha agresif bir yaklaşıma ihtiyaç duyan genç hastalar için onkolojik kaynak tasarrufu sağlanabilmektedir. Çalışmamızda pandemi sırasında kliniğimize özellikle yaşı kanser hastalarının tedavi amacıyla başvurduğunu, bu hastalardan özellikle mide ve kolorektal kanser tanısı almış olan vakaların yaş ortalamasının pandemi öncesi dönemde başvuran hastaların ortalamasından yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu çerçevede özellikle pandemi döneminde önceliklendirme, semptomların ciddiyetine ve acil (cerrahi) müdahale ihtiyacına dayalı anahtar bir kavramdır¹²². Çalışmamızda kanser tedavileri için yapılan operasyonların sayısı pandemi öncesi ve sonrası dönemler arasında karşılaştırılmış ve anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Ancak yüksek riskli olduğu bilinen ve marjinal olarak etkili olan cerrahi operasyonların, radyo- ve/veya kemoterapi ile değiştirilmesi tavsiye edilebilir. Kliniğimizde de pandemi sırasında kolorektal kanser tanılı 3 hasta, meme kanseri tanılı 2 hasta, mide kanseri tanılı 10 hasta yüksek riskli olması sebebiyle opere edilmeden medikal onkolojiye yönlendirildi (Tablo 4.2). Pandemi koşullarında kanser hastalarına en uygun bakımı sağlamaya yönelik multidisipliner kararlar alınmalı ve kanser tedavisine yönelik cerrahi, sistemik tedavi ve radyoterapi gibi tüm seçenekler düşünölmelidir. Bu önceliklerin uygulanması, yaşı kanser hastaları da dahil olmak üzere herkese sağlık hizmeti sunumunun sağlanabilmesine olanak tanıyacaktır¹⁰⁸. Çevrimiçi tıbbi danışmanlık ve uygun tanımlama, tedavi ve takip sistemleri kullanılarak bu hizmetler etkin bir şekilde sürdürölebilir. Adjuvan ve palyatif

kemoterapiler pandemi sırasında kesintiye uğramamalıdır. Endoskopik, elektif, palyatif ve multidisipliner cerrahiler ertelenebilirken, küratif cerrahi mutlaka uygulanmalıdır¹²². Bu yaklaşım meme ve kolorektal malignitelerinde ileri evrede tanı konulmasına neden oldu bu da bizim çalışmamızda istatistiksel olarak da anlamlı bulundu.

COVID-19 salgını sırasında kanserlerin tedavisi için yeni bir stratejiler önerilmektedir¹⁰⁹. COVID-19 pandemisi, sağlık hizmetlerinin organizasyonunu değiştirmiş ve cerrahi dahil olmak üzere kanserlerin çok yönlü tedavisi üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğu görülmüştür. Cerrahi onkoloji öncelikleri, hastanede yatan COVID-19 hastalarına göre, yoğun bakım ünitesine erişimine ve solunum desteği, ameliyathane malzemeleri ve transfüzyon yetenekleri kısıtlamalarına göre değiştirilmiştir. İlk öncelik acil cerrahi olup, fonksiyonel cerrahi de öncelik sırasında olmasına rağmen ertelenmiştir. Laparoskopik cerrahi, sağlık uzmanlarının ek risklere maruz kalmasını önlemek için katı kurallar çerçevesinde uygulanmıştır. Önceden tanımlanmış morbidite ve mortalite oranları, cerrahinin ertelenmesi ve/veya tümörün iki katına çıkma süresinin neden olduğu onkolojik risk ile karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmaya dayalı olarak yetkililer tarafından stratejiler ortaya konmaktadır¹⁰⁸. Farklı operasyonların dağılım oranlarını incelediğimizde her iki dönemde kolorektal kanser tanısı alan hastalara çoğunlukla sağ hemikolektomi uygulandığını belirledik. Her iki dönemde meme kanseri tanısı alan hastalara çoğunlukla meme koruyucu cerrahi+aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulandığını tespit ettik. Yine pandemi öncesi dönemde mide kanseri tanısı alan hastalara çoğunlukla total gastrektomi uygulandığını, pandemi sırasında subtotal gastrektomi uygulandığını ancak iki dönem arasında operasyon oranları açısından anlamlı bir fark olmadığını belirledik.

2020 baharında COVID-19 pandemisinin artışı sırasında, hastane yatakları ve YBÜ'ler üzerinde benzeri görülmemiş bir yük oluşmuş, personelin yeniden görevlendirilmesi, hastane kaynaklı bulaşma konusunda dikkatli olunması, birinci basamak sağlık hizmetlerinin azaltılması ve sokağa çıkma yasakları, kanser tanı ve tedavilerini ve hastaların takibini önemli ölçüde etkilemiştir ve etkilemeye devam etmektedir¹³⁹. Özellikle İngiliz Gastroenteroloji Derneği'nin güvenlik endişelerine dayanarak acil olmayan tanısal endoskopinin askıya alınması, Ulusal Barsak Kanseri Tarama programının durdurulması, laparoskopik prosedürlere karşı yapılan öneriler ve açık barsak rezeksiyonlarını desteklemekte YBÜ kapasitesinin yetersiz kalması, kolorektal kanser tedavisinin kötü bir şekilde etkilendiğini göstermiştir¹⁴⁰. Pandemi öncesinde kliniğimizde kolorektal kanser tanılı hastaların operasyonlarında laparoskopi

zaman zaman tercih edilirken pandemi sırasında laparoskopinin önerilmemesi nedeniyle açık ameliyatlara uygulandı. Çalışmamızda kolorektal tanısı alan hastaların patolojik evrelerini pandemi öncesi ve sonrası dönemlere göre kıyasladığımızda özellikle pandemi öncesi dönemde evre 3 çoğunlukta iken pandemi sırasında belirgin düzeyde evre 4 vakaların başvurduğunu gördük. Bu istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (P=0,048).

Lokalize kanser ile başvuran herhangi bir hasta için tedavi amaçlı cerrahi, tam iyileşmeyle birlikte normale yakın bir yaşam beklentisini sağlayabilir. Tersine hastalarda tanı ve tedavi için geç kalınırsa görünüşte lokalize olan bir tümör, mikrometastaz yaparak nüks edebilir ve erken ölümle sonuçlanabilir. Ameliyatlarda yaşanacak herhangi bir gecikme, hastalığın evresinin ilerlemesine yol açabilir. Birkaç araştırma grubu, rutin olarak oluşturulan kanser evresine özgü ve yaşa özgü 5 veya 10 yıllık sağ kalım verilerini kullanarak kanser tedavisindeki gecikmelerin gün, hafta veya aylık etki miktarını ölçmeye çalışmıştır^{127,141,142}. Bir kısmı kolorektal kanser yönetiminde prosedürlerde önemli derecede azalmaları kaydetmiş, fakat her hasta için tedavi gecikmesinin gerçek etkileri hesaplanamamıştır¹⁴³. Türkiye’de 2020 yılı kolorektal kanserlerin teşhisi için kanser evresi verilerini sunduğumuz bu çalışma, kolorektal kanser mortalitesinin dolaylı olarak tahmin edilmesini ve artan evrelerin değerlendirilmesini sağlayabilir. Bununla birlikte, COVID-19 pandemisinin kolorektal ve diğer kanser vakalarında ölüm oranlarına etkileri ileri çalışmalarla desteklenmelidir.

Pandemi öncesinde İngiltere’deki kolorektal kanserlerin %32’si normal şartlar altında tipik olarak 2 haftalık bekleme süresi sonrasında acil semptomatik sevk yolu ile teşhis edildiği belirlenmiştir. Diğer kolorektal kanserler için tanıya giden yollar arasında acile başvuru, tarama ve uzun süreli gözetim altındakilerin rutin sevklerinin yer aldığı bildirilmiştir¹⁴³. Pandemiyle birlikte hem kanser taramalarının hem de rutin ayakta tedavi faaliyetlerinin çoğunun kesilmesiyle, kolorektal kanser tanıları sadece acile başvuru ve sevk yoluyla konmaktadır¹⁴⁴. Morris ve ark., İngiltere’de NHS’den elde ettikleri dört popülasyona ait veri kümesini kullanarak, Ocak-Ekim 2020 aylarında kolorektal kanserlerin 2 haftalık bekleme süresindeki belirtilerini, kolonoskopi bulgularını, teşhisleri ve tedavilerini bir önceki yılın verileriyle karşılaştırmıştır¹⁴⁵. Nisan ayında 2 haftalık sevklerde %63 azalma ve kolonoskopilerde %92 azalma görülmüş ve Ekim 2020’ye kadar bu veriler normal oranlara geri dönmüştür. İngiltere’de 2019’a kıyasla toplamda 7 ay boyunca 3500’den fazla kişiye kolorektal kanser teşhisi ve tedavisi yapıldığı belirtilmiştir¹⁴⁶. Biz de çalışmamızda Türk popülasyonunda kolorektal kanser vakalarının

tanıdan itibaren ortalama 2-3 hafta içerisinde operasyona alındığını ve pandemi öncesi ve sonrası dönemlerde bu sürenin değişmediğini belirledik ve konuyla ilgili literatürdeki ilk net nicelleştirme çalışmasını sunduk. Çalışmamızın verileri ile İngiltere'deki kanser teşhislerindeki düşüş verileri arasındaki farkların en büyük sebebi verilerimizin tek bir merkeze ait sınırlı sayıda vakalara ait olmasıdır. Çalışmamızın diğer bir kısıtlaması da kanser tanısıyla ilişkili olarak geç veya acil başvurulardaki düşüşlerin COVID'e bağlı mortalite ile ilişkilendirilmemiş olmasıdır. Sunduğumuz verilerimiz cinsiyete özgü veya yaşa özgü oranları içermemekle birlikte kayıp vakaların karşılık geldiği demografik gruplar hakkında ek bilgi sağlayabilir. Kanser tanılarındaki ve evrelerindeki farklılıkların insan yaşamına nihai etkileri araştırılmalıdır. Ayrıca kolorektal kanserlerin pandemi döneminde tanı yollarının kapsamlı bir açıklaması bilgilendirici olacaktır.

COVID-19 pandemisi, kanser hastalarında tedavi ve takibi kesintiye uğratmasının hasta deneyimleri üzerindeki etkileri nispeten az çalışılmış durumdadır. ABD'li 312 hastada yapılan ve COVID-19'un kanser hastalarının bakımı, duygusal ve zihinsel sağlıkları üzerindeki etkilerini ve bu etkilerin kanser evresine göre farklılık gösterip göstermediğini değerlendiren bir çalışmada en sık görülen tanının meme kanseri olduğu (n=67; %21,5) ve çoğunun evre 4 olduğu belirlenmiştir (n=80; %25,6). Hastaların %46'sının COVID-19 nedeniyle takiplerinde değişiklik yaşadığı, %60'nın pandeminin kanserlerini etkileyeceğinden çok veya aşırı derecede endişe duyduğunu ve erken evrelere kıyasla ileri kanser evreleri olanlarda bu endişenin orantısız bir şekilde yaşadığını bildirmiştir¹⁴⁷. Biz çalışmamızda üç farklı kanser türü arasında meme kanseri tanısı alan hasta sayısı oranının pandemi öncesinde %33,6 ve pandemi sonrasında %34 olduğunu, bu hastaların tümünün kadın olduğunu, yaş ortalaması, tanıdan ameliyata kadar geçen süre ve uygulanan tedavi prosedürü açısından iki dönem arasında fark olmadığını gördük. Ancak meme kanserinde özellikle birinci evredeki vakaların oranı anlamlı derecede azalırken üçüncü ve dördüncü evrelerdeki vaka oranlarının kısmen arttığını belirledik. Bu verimiz COVID-19 pandemi koşullarının, özellikle meme kanserli hastaların tedavi ve takibini etkileyebildiğini ve bu etkinin, ileri kanser evreleri olan kişilerde daha belirgin olacağını düşündürmüştür. Gelecekteki çalışmalar, COVID-19 pandemisinin kanserli hastalar üzerindeki etkilerini azaltmak üzere geliştirilecek strateji ve müdahaleleri dikkate almalıdır.

COVID-19, bağışıklık hücrelerinin hiperaktivasyonuna neden olarak akciğer iltihabına neden olur. Son araştırmalar COVID-19'un, nötrofil ekstrasellüler tuzakları (NET'ler) gibi uyku halindeki meme kanseri hücrelerinin yeniden uyanmasında rol oynayan faktörlerin

üretimini indüklediğini göstermiştir. NET'lerin ve proinflamatuvar bir mikro ortamın varlığı bu nedenle meme kanseri reaktivasyonunu destekleyerek pulmoner metastaz riskini artırabilir¹³⁰. COVID-19 patogeneğinde önemli oyuncular olarak ortaya çıkan NET'ler ve nötrofiller, dormant kanser hücrelerinin (DCC'ler) yeniden aktivasyonunda rol oynayabilir. NET'lerin COVID-19'daki ilk rolü, otopsi yapılan COVID-19 hastalarının akciğerlerinde yoğun nötrofilik infiltrasyonun gözlemlenmesi üzerine düşünülmüştür¹⁴⁸. Daha sonra COVID-19 hastalarında NET'lerin varlığı doğrulanmış ve immünotrombozdan sorumlu olduğu gösterilmiştir¹⁴⁹. Akut akciğer inflamasyonu ve NET'lerin meme dokusundaki DCC'lerinin dormansi durumundan çıkışı tetikleyerek metastaz oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir^{150,151}. Çalışmamızda COVID-19 ile kanser nüksü arasındaki bağlantıyı doğrulamak için herhangi bir analiz yapılmamasına rağmen, özellikle meme kanserinde ileri evredeki vaka oranlarındaki artış verisinin, pandemi sırasında bu hastalar için potansiyel riskler konusundaki farkındalığı arttırabileceğine inanıyoruz. Ayrıca verilerimiz meme kanserinde metastatik nüksü önlemek için iyileştirilmiş tedavi stratejilerine olan ihtiyacı da gözler önüne sermektedir.

SARS-CoV-2'nin, kanser patogeneğinde de rol oynayan hücrel replikasyon, DNA hasarı, metabolik ve epigenetik düzenlemede yer alan proteinleri kullandığı bilinmektedir¹⁵². Aynı zamanda, COVID-19 kaynaklı inflamasyon, tümör hücrelerini ve mikroçevresini etkileyebilmektedir. COVID-19'un meme kanseri üzerindeki etkileri hala bilinmemektedir. Bununla birlikte ortaya çıkan kanıtlar COVID-19'un, tümörün yaşam döngüsündeki DCC'ler rol aldığı aşamayı etkileyebileceğini göstermektedir. Primer tümörler başarılı şekilde tedavi edilebilse de DCC'ler genellikle hayatta kalarak metastaz eğilimli organların belirli mikroanatomik bölümlerine yerleşir ve metastatik dormansi adı verilen klinik olarak asemptomatik süreçte hareketsiz halde kalabilirler¹⁵³. Bir noktada DCC'ler, inflamatuvar veya immün aracılı sinyaller gibi mikro-çevresel etkenlere yanıt olarak yeniden aktive olabilir ve böylece overt metastaza ilerleyebilir. Kanser öyküsü olan hemen hemen her hastada DCC'ler bulunabilir. COVID-19 hastalarının kanında ve dokularında solunum sıkıntısı ve tromboz üzerine ortaya çıkan hipoksi, katı tümörlerin kötü prognozlu bir mikro-çevresel özelliğidir. Meme kanserinde, hipoksinin, uyku hali, ilaç direnci ve epitelyal mezenkimal geçiş ile ilişkili genlerin ekspresyonunu teşvik ederek DCC'lerin oluşumundan sorumlu olduğu gösterilmiştir¹⁵⁴. Bu nedenle, COVID-19 hastalarında bulunan hipoksik mikroçevre, bir yandan DCC'lerin dormansi halini teşvik ederken, diğer taraftan tümör nüksü için zemin hazırlayan ilaca dirençli agresif bir

fenotipi ortaya çıkartan çifte rol oynayabilir⁹. Meme kanserinde, DCC'lerin dormansi durumunun ve yeniden aktive olmalarının altında yatan mekanizmaları anlamak, kanser tanısından sonraki yirmi yılı kapsayan geniş bir tümör rekürrens penceresi nedeniyle çok önemlidir¹³⁰. Pandemi sırasında bu pencerenin dikkate alınması, uygulanacak tedavilerin zamanlaması ve hasta takibi açısından hayati önem taşımaktadır. Çalışmamızdaki özellikle meme kanserinde, muhtemelen sağlık birimlerine başvurulardaki gecikmelere bağlı olarak ileri evredeki vaka sayılarındaki artışlar göstermiştir ki pandemi sırasında kanser vakalarının tedavilerinin öncelikli sayılması, hasta sağkalımı açısından önemlidir.

Lokalize mide kanserleri, histolojik alt tipten bağımsız olarak genellikle oldukça yavaş ilerler. Lokalize hastalıktan metastatik hastalığa ilerleme süresi ortalama 34-44 aydır. Lokal olarak ilerlemiş bir mide tümörünün iki katına çıkma süresi yaklaşık 6,2 aydır^{155,156}. Unutulmamalıdır ki, daha kesin evreleme ve tercihen indüksiyon kemo(radyo)terapisinden sonra gerileyen mide tümörünün primer laparoskopik onarımı ve bundan birkaç ay sonrasında ertelenmiş radikal gastrektomi önemli sayıda hastada uzun süreli sağkalımı sağlamıştır¹⁰⁸.

Mide kanserlerinin yönetiminin temel unsurları COVID-19 salgını sırasında ülke bazında otoritelerce yeniden tanımlanmalıdır. Pandemi senaryosunda mide kanserli hastalara optimal bakım sağlamak için sağlık hizmeti kapasitesinde çeşitli değişimler önerilmektedir. Hasta ayırımı, multidisipliner kararlara dayanmalı ve tüm kanser tedavi seçeneklerini içermelidir. Bu tedaviler; cerrahi, sistemik tedavi ve radyoterapidir. Bu çerçevede önceliklendirme, semptomların ciddiyetine ve acil (cerrahi) müdahale ihtiyacına dayalı anahtar bir kavramdır. Pandemi öncesi kaynaklar mevcut olmadığında, bu önceliklerin tüm mide kanseri hastalarına gerekli bakımın sağlanabileceğine inanılmaktadır¹⁰⁸. Pandemi sırasında mide kanserlerinde onkolojik hizmet yükünü en aza indirmek ve tedavi yönetimini, sınırlı anesteziyoloji personeli ve yoğun bakım kaynaklarına göre ayarlamak için aşağıdaki hükümler önerilmiştir:

- Özellikle intestinal olmayan tümörlerde primer tümör rezektabl ise gastrektomiye devam edebilmek için bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra evreleme laparoskopisi yapılmalıdır¹⁵⁷.
- Erken evre mide kanserleri için radikal olmayan endoskopik rezeksiyon (R1) sonrası, radikal cerrahi ertelenebilir.
- Ertelenmiş rezektabl vakalar için neoadjuvan (radyo-)kemoterapi yapılabilir

- Kolay rezeke edilebilirse ve solunum komplikasyonları riski düşükse ön gastrektomi tercih edilir¹⁵⁸.
- Adjuvan kemoterapi sadece lenf nodu pN-pozitif tümörü olan hastalar için yapılabilir¹⁵⁹.
- Kanamalı mide kanserleri için endoskopik tedavi ilk tercihtir, ardından radyoterapi ve acil gastrektomi sadece hayatı tehdit eden kanamalı durumlar için yapılabilir.
- Mide kanserlerinin peritonit ile perforasyonunda, intravenöz geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ile iyileşme sağlandıktan sonra, peritoneal lavaj ve drenaj ile minimal invaziv tedavi uygulanmalıdır.
- Yüksek komplikasyon riski olan rezektabl olmayan veya borderline rezektabl tümörler için primer radikal radyokemoterapi önerilmelidir. Klinik yanıt alınan vakalar, pandemi sonrası dönemde rezektabilite açısından yeniden değerlendirilebilir. Aksi takdirde (tümör/lenf nodu gerilemesi yok) radyoterapi kesin tedavi olarak kabul edilmelidir.
- Loko-bölgesel olarak ileri (cT4 veya cN3) ve metastatik (M1; evreleme laparoskopisini takiben CY1 veya P1-3 dahil) diğer tüm vakalar, performans durumu iyiye palyatif kemoterapi ile tedavi edilmelidir. Konversiyon tedavisi (cerrahi rezektabilitenin yeniden değerlendirmesi) pandemi sonrası döneme ertelenebilir¹⁶⁰.

COVID-19'un uzun vadeli klinik sonuçları üzerine yakın zamanda yapılan çalışmalar, akut hastalıktan sonra kalıcı semptom insidansının yüksek olduğunu göstermiştir¹⁶¹. İnflamatuar ve/veya otoimmün süreçlerin SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ortak bir sonucu olması, metastatik hücrelerin kronik inflamasyon mikroçevresinde tetiklenme ve artma riski konusundaki endişeleri arttırmaktadır⁹. COVID-19'un kanser hastaları üzerindeki uzun vadeli etkilerinin değerlendirmesini içeren devam eden klinik çalışmalar¹⁶², COVID-19'un pulmoner metastatik nüks riski üzerindeki etkilerini netleştirecektir. İleri çalışmalarda COVID-19 ile artan metastazı riski arasındaki ilişki doğrulanırsa, pandemi sırasında kanser hikayesi olan hastalarda kişiye özel acil tedavilerin ve yoğun takip programlarının kullanımı teşvik edilmelidir⁹.

Sonuç olarak bu çalışma, Türkiye'de COVID-19 pandemisinin ilk yılında kolorektal, meme veya mide kanseri tanılarını almış hastaların tıbbi bakımda yaşanabilen kesinti ve kısıtlamalara bağlı olarak cerrahi kliniklere ilk başvurudaki evreleri etkileyebileceğini göstermektedir. Nüfusun daha büyük bir kısmı aşılandığında bu aksaklıkların devam edip

etmediğini veya çözümlenmediğini veya teşhis ve tedavilerdeki ilk aksaklıkların sağlık sistemi üzerinde uzun süreli etkileri olup olmayacağını belirlemek önemli olacaktır. O zamana kadar, özellikle ileri yaştaki kanser vakaları tıbbi bakımdaki kayıplara karşı savunmasız görünmektedir ve COVID-19 pandemisinin sağlık hizmetleri üzerindeki artan etkisine ilişkin gelecekteki çalışmalarda bu konular dikkate alınmalıdır.



SONUÇ

Yapılan bu çalışmada Düzce Üniversitesi Genel Cerrahi kliniği'ne başvuran mide, meme ve kolorektal kanser hastalarının evrelerini inceleyip Covid-19 pandemisinin bu hastalıkların evresi üzerine etkisi olup olmadığını araştırdık.

Çalışmamıza Türkiye'de ilk Covid-19 vakası görülen 11.03.2021'i baz alarak bu tarihten geriye dönük bir yıl ve bu tarihten itibaren bir yıl süre içinde başvuran toplam 213 hastayı dahil ettik.

- 1- Pandemi sırasında başvuran mide kanseri tanılı hastaların cinsiyet dağılımında pandemi öncesi 15 kadın hasta, 18 erkek hasta, pandemi sırasında 5 kadın hasta, 23 erkek hasta olduğu tespit edildi ($p=0,030$).
- 2- Kolorektal tanısı alan hastaların patolojik evrelerini pandemi öncesi ve sonrası dönemlere göre kıyasladığımızda özellikle evre 3 ve evre 4 tümörlerin oranlarının arttığı, pandemi öncesi dönemde evre 3 tümör çoğunlukta iken pandemi sonrası evre 4 tümörün çoğunlukta olduğu belirlendi.
- 3- COVID-19 pandemisi sırasında özellikle mide ve kolorektal kanser vakalarının yaş ortalamasının pandemi öncesi döneme göre yüksek olduğu belirlenmiştir.
- 4- Meme kanseri vakalarında erken evre tümörlerin pandemi öncesine kıyasla daha düşük sayıda olduğu belirlenmiştir.
- 5- Pandemi öncesi dönemde 1 yıl içerisinde 113 kanserli vaka başvurusu yapıldığı ve pandemi sırasında 100 vaka başvurusu olduğu, aynı sürede pandeminin bir sonucu olarak hasta sayılarında azalma olduğu görülmüştür.
- 6- Çalışmaya dahil edilen mide kanseri tanılı vakaların evrelerinde anlamlı farklılık görülmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;15,395(10223):470-473.
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>. Erişim tarihi: 9 Eylöl 2021.
3. Coronavirus Outbreak, <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Erişim tarihi: 9 Eylöl 2021.
4. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) *The Indian Journal of Pediatrics* 2020;87(4):281–286.
5. Xinhua. China’s CDC detects a large number of new coronaviruses in the South China seafood market in Wuhan. https://www.xinhuanet.com/2020-01/27/c_1125504355.htm, Erişim tarihi: 9 Eylöl 2021.
6. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020a;395:507–13.
7. Cheng ZJ, Shan J. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know [published correction appears in *Infection*. 2021 Feb;49(1):197]. *Infection*. 2020;48(2):155-163..
8. Coronavirus Outbreak. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Erişim tarihi: 23 Feb 2020.
9. Franciscangeli F, De Angelis ML & Zeuner A. COVID-19: a potential driver of immune-mediated breast cancer recurrence?. *Breast Cancer Res*. 2020;22-117.
10. Rubinstein SM, Steinharter JA, Warner J, Rini BI, Peters S, Choueiri TK. The COVID-19 and Cancer Consortium: A collaborative effort to understand the effects of COVID-19 on patients with cancer. *Cancer Cell*. 2020;37:738-741.

11. Desai A, Warner J, Kuderer N, Thompson M, Painter C, Lyman G, Lopes G. Crowdsourcing a crisis response for COVID-19 in oncology. *Nat Cancer*. 2020;10:1038/s43018-020-0065-z.
12. American Society of Clinical Oncology: ASCO Survey on COVID-19 in Oncology (ASCO) Registry. <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information/coronavirus-registry>.
13. Kowalczyk L. Major Boston hospital finds dramatic drop in stroke, heart attack, and cancer patients during coronavirus pandemic. <https://www.bostonglobe.com/2020/05/18/nation/major-boston-hospital-finds-dramatic-drop-stroke-heart-attack-cancer-patients-during-coronavirus-pandemic>. Erişim tarihi: 18 Mayıs 2020.
14. Perlman S. Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med* 2020; 382:760-762.
15. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2021. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL).
16. Chan JF, To KK, Tse H, Jin DY, Yuen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends Microbiol*. 2013;21(10):544-55.
17. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;20;382(8):727-733.
18. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, Law KI, Tang BS, Hon TY, Chan CS, Chan KH, Ng JS, Zheng BJ, Ng WL, Lai RW, Guan Y, Yuen KY. HKU/ UCH SARS Study Group. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003;361:1767–72.
19. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012;367:1814–20.
20. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) genel bilgiler, epidemiyoloji ve tanı. Ankara. 2020.

21. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
22. WHO Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 43. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200303-sitrep-43-covid-19.pdf?>. Erişim tarihi: 2 Şubat 2020.
23. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, Zimmer T, Thiel V, Janke C, Guggemos W, Seilmaier M, Drosten C, Vollmar P, Zwirgmaier K, Zange S, Wölfel R, Hoelscher M. Transmission of 2019- nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020; 5;382(10):970-971.
24. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, Nguyen TV, Nguyen HT, Le HQ, Nguyen TT, Cao TM, Pham QD. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med*. 2020;382(9):872-874.
25. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-1207.
26. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020;92(4):441-447.
27. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, Spitters C, Ericson K, Wilkerson S, Tural A, Diaz G, Cohn A, Fox L, Patel A, Gerber SI, Kim L, Tong S, Lu X, Lindstrom S, Pallansch MA, Weldon WC, Biggs HM, Uyeki TM, Pillai SK; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):929-936.
28. Ghaffari HR, Farshidi H, Alipour V, Dindarloo K, Azad MH, Jamalidoust M, Madani A, Aghamolaei T, Hashemi Y, Fazlzadeh M, Fakhri Y. Detection of SARS-CoV-2 in the indoor air of intensive care unit (ICU) for severe COVID-19 patients and its

surroundings: considering the role of environmental conditions [published online ahead of print, 2021 Sep 5]. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021;1-7.

29. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1199-1207.
30. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Yip CC, Poon RW, Tsoi HW, Lo SK, Chan KH, Poon VK, Chan WM, Ip JD, Cai JP, Cheng VC, Chen H, Hui CK, Yuen KY. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395:514–523.
31. Yi-Chi W, Ching-Sung C, Yu-Jiun C. The outbreak of COVID-19: An overview. 2020;83:217-220.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Commercial Laboratory Seroprevalence Survey Data. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/commercial-lab-surveys.html>. 2020.
33. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu. <https://covid19.saglik.gov.tr/> Erişim tarihi: 19 Eylül 2021.
34. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses.* 2020;12:135.
35. Phan T. Novel coronavirus from discovery to clinical diagnostics. *Infect Genet Evol.* 2020;79:104211.
36. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D. Munster VJ SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14:523–534.
37. Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the

hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol.* 2020;79:104212.

38. Chen L, Liu W, Zhang Q, Xu K, Ye G, Wu W, Sun Z, Liu F, Wu K, Zhong B, Mei Y, Zhang W, Chen Y, Li Y, Shi M, Lan K, Liu Y. RNA based mNGS approach identifies a novel human coronavirus from two individual pneumonia cases in 2019 Wuhan outbreak. *Emerg Microb Infect.* 2020b;9:313–319.

39. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-273.

40. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:221–236.

41. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395:565– 574.

42. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, Li SB, Wang HY, Zhang S, Gao HN, Sheng JF, Cai HL, Qiu YQ, Li LJ. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ.* 2020;368:m606.

43. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069.

44. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Jul;75(7):1730-1741.
45. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. 46-Lei J, Kusov Y, Hilgenfeld R. Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein. *Antiviral Res*. 2018;149:58-74.
47. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-1567.
48. Riddell S, Goldie S, Hill A, Eagles D, Drew TW. The effect of temperature on persistence of SARS-CoV-2 on common surfaces. *Virology*. 2020;17(1):145.
49. Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, Li X, Li L, Li C, Cui Y, Fu RB, Dong YZ, Chi XY, Zhang MY, Liu K, Cao C, Liu B, Zhang K, Gao YW, Lu B, Chen W. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1583-1591.
50. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(4):335-337.
51. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, Taylor HS, Tal R. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(1):35-53.e3.
52. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, Liu W, Bi Y, Gao GF. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016;24:490-502.

53. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:181–92.
54. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu Rev Virol.* 2016;3:237–61.
55. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, Zhu H, Zhao W, Han Y, Qin C. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses.* 2019 Jan 14;11(1):59.
56. Zhang Q, Xiang R, Huo S, Zhou Y, Jiang S, Wang Q, Yu F. Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV-2 and host cells and interventional therapy. *Sig Transduct Target Ther* 2021b;6:233.
57. Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Rep.* 2020;19:100682.
58. Elecsys® Anti-SARS-CoV-2S.
<https://diagnostics.roche.com/tr/tr/products/params/electsys-anti-sars-cov-2-s.html>.
59. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, Zhang Q, Shi X, Wang Q, Zhang L, Wang X. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* 2020;581(7807):215–220.
60. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology of early phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2020;15(5):700–704.
61. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Apr;8(4):420-422.
62. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020b;158:1831–1833.e3.
63. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung SM, Hayashi K, Kinoshita R, Yang Y, Yuan B, Akhmetzhanov AR, Linton NM. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis.* 2020;94:154-155.

64. Chen F, Liu ZS, Zhang FR, Xiong RH, Chen Y, Cheng XF, Wang WY, Ren J. First case of severe childhood novel coronavirus pneumonia in China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58(0):E005.
65. Amgalan A, Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1514-1516.
66. Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H, Li B, Pang J, Zhang J, Zhao C. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Fam Med Community Health*. 2020b;8(2).
67. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106504.
68. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577-582.
69. Zeng LK, Tao XW, Yuan WH, Wang J, Liu X, Liu ZS. First case of neonate infected with novel coronavirus pneumonia in China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58:E009.
70. Umakanthan S, Chattu VK, Ranade AV, Das D, Basavarajegowda A, Bukelo M. A rapid review of recent advances in diagnosis, treatment and vaccination for COVID-19. *AIMS Public Health*. 2021;8(1):137-153.
71. Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, Deutschman CS, Evans LE, Ferrer R, Hellman J, Jog S, Kesecioglu J, Kissoon N, Martin-Loeches I, Nunnally ME, Prescott HC, Rhodes A, Talmor D, Tissieres P, De Backer D. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Crit Care Med*. 2021;49(4):598-622.
72. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1757-1766.
73. Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14:971-978.

74. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes*. 2014;6:9–20.
75. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14:641–648.
76. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, Greninger AL, Pipavath S, Wurfel MM, Evans L, Kritek PA, West TE, Luks A, Gerbino A, Dale CR, Goldman JD, O'Mahony S, Mikacenic C. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region—Case Series. *N Engl J Med*. 2020;382:2012–2022.
77. Singh AK, Singh A, Shaikh A, Singh R, Misra A. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14:241–246.
78. Moore N. Chloroquine for COVID-19 Infection. *Drug Saf*. 2020;43:393–394.
79. Owa AB, Owa OT. Lopinavir/ritonavir use in Covid-19 infection: is it completely non-beneficial? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020; 3(5):674-675.
80. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokyo)*. 2020;73(9):593-602.
81. Gupta D, Sahoo AK, Singh A. Ivermectin: potential candidate for the treatment of Covid 19. *Braz J Infect Dis*. 2020;24(4):369-371.
82. Coomes EA, Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? *J Antimicrob Chemother*. 2020;75:2013–2014.
83. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, Liao X, Gu Y, Cai Q, Yang Y, Shen C, Li X, Peng L, Huang D, Zhang J, Zhang S, Wang F, Liu J, Chen L, Chen S, Wang Z, Zhang Z, Cao R, Zhong W, Liu Y, Liu L. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*. 2020;6(10):1192-1198.
84. Wu R, Wang L, Kuo HD, Shannar A, Peter R, Chou PJ, Li S, Hudlikar R, Liu X, Liu Z, Poiani GJ, Amorosa L, Brunetti L, Kong AN. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Curr Pharmacol Rep*. 2020;1–15.

85. Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect anti-microbial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:808–810.
86. Rawson TM, Ming D, Ahmad R, Moore LSP, Holmes AH. Anti-microbial use, drug-resistant infections and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18:409–410.
87. Cai X, Ren M, Chen F, Li L, Lei H, Wang X. Blood transfusion during the COVID-19 outbreak. *Blood Transfus.* 2020;18:79–82.
88. Kumar S, Sharma V, Priya K. Battle against COVID-19: Efficacy of Convalescent Plasma as an emergency therapy. *Am J Emerg Med.* 2020;41:244-246.
89. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015;211:80–90.
90. Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, Doree C, Monsef I, Wood EM, Lamikanra A, Kimber C, McQuilten Z, So-Osman C, Estcourt LJ, Skoetz N. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane Db Syst Rev.* 2020;14(5):CD013600.
91. Rajarshi K, Chatterjee A, Ray S. Combating COVID-19 with Mesenchymal Stem Cell therapy. *Biotechnol Rep (Amst).* 2020;26:e00467.
92. Golchin A, Seyedjafari E, Ardeshiryajimi A. Mesenchymal Stem Cell Therapy for COVID-19: Present or Future. *Stem Cell Rev Rep.* 2020;16:427–433.
93. Golchin A, Farahany TZ, Khojasteh A, Soleimanifar F, Ardeshiryajimi A. The clinical trials of Mesenchymal stem cell therapy in skin diseases: An update and concise review. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2018;14:22–33.
94. Kewan T, Covut F, Al-Jaghbeer MJ, Rose L, Gopalakrishna KV, Akbik B. Tocilizumab for treatment of patients with severe COVID–19: A retrospective cohort study. *E Clin Med.* 2020;24:100418.
95. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect.* 2020;81:318–356.

96. Filocamo G, Mangioni D, Tagliabue P, Aliberti S, Costantino G, Minoia F, Bandera A. Use of anakinra in severe COVID-19: A case report. *Int J Infect Dis.* 2020;96:607–609.
97. Kow CS, Hasan SS. Use of low-molecular-weight heparin in COVID-19 patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(5):900-901.
98. Costanzo L, Palumbo FP, Ardita G, Antignani PL, Arosio E, Failla G; Italian Society for Vascular Investigation and the Italian Society of Vascular Medicine. Coagulopathy, thromboembolic complications, and the use of heparin in COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020 Sep;8(5):711-716.
99. Turshudzhyan A. Anticoagulation Options for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Induced Coagulopathy. *Cureus.* 2020;12:e8150.
100. Boretti A, Banik BK. Intravenous Vitamin C for reduction of cytokines storm in Acute Respiratory Distress Syndrome. *PharmaNutrition.* 2020;12:100190.
101. Simonson W. Vitamin C and Coronavirus. *Geriatr Nurs.* 2020;41:331–332.
102. Hemilä H. Vitamin C and SARS coronavirus. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:1049–1050.
103. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, Zhang Z, You H, Wu M, Zheng Q, Xiong Y, Xiong H, Wang C, Chen C, Xiong F, Zhang Y, Peng Y, Ge S, Zhen B, Yu T, Wang L, Wang H, Liu Y, Chen Y, Mei J, Gao X, Li Z, Gan L, He C, Li Z, Shi Y, Qi Y, Yang J, Tenen DG, Chai L, Mucci LA, Santillana M, Cai H. Patients With Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study During the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov.* 2020;10(6):783–791.
104. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, Shete S, Hsu CY, Desai A, de Lima Lopes G Jr, Grivas P, Painter CA, Peters S, Thompson MA, Bakouny Z, Batist G, Bekaii-Saab T, Bilen MA, Bouganim N, Larroya MB, Castellano D, Del Prete SA, Doroshow DB, Egan PC, Elkrief A, Farmakiotis D, Flora D, Galsky MD, Glover MJ, Griffiths EA, Gulati AP, Gupta S, Hafez N, Halfdanarson TR, Hawley JE, Hsu E, Kasi A, Khaki AR, Lemmon CA, Lewis C, Logan B, Masters T, McKay RR, Mesa RA, Morgans AK, Mulcahy MF, Panagiotou OA, Peddi P, Pennell NA, Reynolds K, Rosen LR, Rosovsky R, Salazar M, Schmidt A, Shah SA, Shaya JA, Steinharter J, Stockerl-Goldstein KE, Subbiah S, Vinh DC, Wehbe FH,

- Weissmann LB, Wu JT, Wulff-Burchfield E, Xie Z, Yeh A, Yu PP, Zhou AY, Zubiri L, Mishra S, Lyman GH, Rini BI, Warner JL. Clinical Impact of COVID-19 on Patients With Cancer (CCC19): A Cohort Study. *Lancet*. 2020;395(10241):1907–1918.
105. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21:335–337.
106. Fajnzylber J, Regan J, Coxen K, Corry H, Wong C, Rosenthal A, Worrall D, Giguel F, Piechocka-Trocha A, Atyeo C, Fischinger S, Chan A, Flaherty KT, Hall K, Dougan M, Ryan ET, Gillespie E, Chishti R, Li Y, Jilg N, Hanidziar D, Baron RM, Baden L, Tsibris AM, Armstrong KA, Kuritzkes DR, Alter G, Walker BD, Yu X, Li JZ. SARS-CoV-2 Viral Load Is Associated With Increased Disease Severity and Mortality. *Nat Commun*. 2020;11(1):5493.
107. Al-Mozaini M, Noman ASM, Alotaibi J, Karim MR, Zahed ASM, Karim ATMR, Alromiah K, Islam SS. SARS-CoV-2 Viral Load Is Correlated With the Disease Severity and Mortality in Patients With Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:715794.
108. Polkowski WP, Sędlak K, Rawicz-Pruszyński K. Treatment of Gastric Cancer Patients During COVID-19 Pandemic: The West is More Vulnerable. *Cancer Manag Res*. 2020;12:6467-6476.
109. Tuech JJ, Gangloff A, Di Fiore F, Michel P, Brigand C, Slim K, Pocard M, Schwarz L. Strategy for the practice of digestive and oncological surgery during the Covid-19 epidemic. *J Visc Surg*. 2020;157(3):S7–S12.
110. Bhogal RH, Patel PH, Doran SLF, Zar S, Pollok JM, Jiao LR, Allum WH, Chaudry MA, Kumar S. Approach to upper GastroIntestinal cancer surgery during the COVID-19 pandemic - Experience from a UK cancer centre. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(11):2156-2157.
111. Pietrantonio F, Morano F, Niger M, Corallo S, Antista M, Raimondi A, Prisciandaro M, Pagani F, Prinzi N, Nichetti F, Randon G, Torchio M, Corti F, Ambrosini M, Palermo F, Palazzo M, Biamonte L, Platania M, Sposito C, Cosimelli M, Mazzaferro V, Pusceddu S, Cremolini C, de Braud F, Di Bartolomeo M. Systemic Treatment of Patients With Gastrointestinal Cancers During the COVID-19 Outbreak: COVID-19-

- adapted Recommendations of the National Cancer Institute of Milan. *Clin Colorectal Cancer*. 2020 Sep;19(3):156-164.
112. Vasas P, Wiggins T, Chaudry A, Bryant C, Hughes FS. Emergency presentation of the gastric cancer; prognosis and implications for service planning. *World J Emerg Surg*. 2012;7(1):31.
113. Leeman MF, Skouras C, Paterson-Brown S. The management of perforated gastric ulcers. *Int J Surg*. 2013;11(4):322–324.
114. Tsujimoto H, Hiraki S, Sakamoto N, Yaguchi Y, Horio T, Kumano I, Akase T, Sugawara H, Aiko S, Ono S, Ichikura T, Kazuo H. Outcome after emergency surgery in patients with a free perforation caused by gastric cancer. *Exp Ther Med*. 2010;1(1):199–203.
115. Lehnert T, Buhl K, Dueck M, Hinz U, Herfarth C. Two-stage radical gastrectomy for perforated gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2000;26 (8):780–784.
116. Fletcher J, Woodham D, Dera M, Cooper SC. Home parenteral nutrition in patients receiving palliative care: a curriculum-based review. *Frontline Gastroenterol*. 2019;10(4):421–426.
117. Halpern AL, McCarter MD. Palliative Management of Gastric and Esophageal Cancer. *Surg Clin North Am*. 2019;99(3):555–569.
118. Cho SB, Hur S, Kim HC, Jae HJ, Lee M, Kim M, Kim JE, Lee JH, Chung JW. Transcatheter arterial embolization for advanced gastric cancer bleeding: A single-center experience with 58 patients. *Medicine*. 2020;99(15):e19630.
119. Hughes C, Radhakrishna G. Haemostatic radiotherapy for bleeding cancers of the upper gastrointestinal tract. *Br J Hosp Med*. 2019;80(10):579–583.
120. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:7–33.
121. Rassy E, Khoury-Abboud RM, Ibrahim N, Kattan C, Assi T, Kattan J. What the oncologist needs to know about COVID-19 infection in cancer patients. *Future Oncol*. 2020;16:1153–6.

122. Xu Y, Huang ZH, Zheng CZ, Li C, Zhang YQ, Guo TA, Liu FQ, Xu Y. The impact of COVID-19 pandemic on colorectal cancer patients: a single-center retrospective study. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):185.
123. Lin L, Jiang X, Zhang Z, Huang S, Zhang Z, Fang Z, Gu Z, Gao L, Shi H, Mai L, Liu Y, Lin X, Lai R, Yan Z, Li X, Shan H. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut.* 2020;69:997–1001.
124. Di Saverio S, Pata F, Gallo G, Carrano F, Scorza A, Sileri P, Smart N, Spinelli A, Pellino G. Coronavirus pandemic and colorectal surgery: practical advice based on the Italian experience. *Colorectal Dis.* 2020;22:625–634.
125. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus disease 2019: coronaviruses and blood safety. *Transfus Med Rev.* 2020;34:75–80.
126. Loveday C, Sud A, Jones ME, Broggio J, Scott S, Gronthoud F, Torr B, Garrett A, Nicol DL, Jhanji S, Boyce SA, Williams M, Barry C, Riboli E, Kipps E, McFerran E, Muller DC, Lyratzopoulos G, Lawler M, Abulafi M, Houlston RS, Turnbull C. Prioritisation by FIT to mitigate the impact of delays in the 2-week wait colorectal cancer referral pathway during the COVID-19 pandemic: a UK modelling study. *Gut.* 2021;70(6):1053-1060.
127. Sud A, Jones ME, Broggio J, Loveday C, Torr B, Garrett A, Nicol DL, Jhanji S, Boyce SA, Gronthoud F, Ward P, Handy JM, Yousaf N, Larkin J, Suh YE, Scott S, Pharoah PDP, Swanton C, Abbosh C, Williams M, Lyratzopoulos G, Houlston R, Turnbull C. Collateral damage: the impact on outcomes from cancer surgery of the COVID-19 pandemic. *Ann Oncol.* 2020;31:1065–1074.
128. Dinmohamed AG, Visser O, Verhoeven RHA, Louwman MWJ, van Nederveen FH, Willems SM, Merks MAW, Lemmens VEPP, Nagtegaal ID, Siesling S. Fewer cancer diagnoses during the COVID-19 epidemic in the Netherlands. *Lancet Oncol.* 2020;21:750–751.
129. American Society of Breast Surgeons. ASBrS and ACR Joint Statement on Breast Screening Exams During the COVID-19 Pandemic. <https://www.breastsurgeons.org/docs/news/2020-03-26-ASBrS-ACR-Joint-Statement.pdf>. Erişim tarihi: 13 Eylül 2021.

130. Citgez B, Yigit B, Capkinoglu E, Yetkin SG. Management of Breast Cancer during the COVID-19 Pandemic. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020;54(2):132-135.
131. Dietz JR, Moran MS, Isakoff SJ, Kurtzman SH, Willey SC, Burstein HJ, Bleicher RJ, Lyons JA, Sarantou T, Baron PL, Stevens RE, Boolbol SK, Anderson BO, Shulman LN, Gradishar WJ, Monticciolo DL, Plecha DM, Nelson H, Yao KA. Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. the COVID-19 pandemic breast cancer consortium. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;181(3):487-497.
132. ESMO. Cancer Patient Management During The COVID-19 Pandemic, <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic>, Erişim Tarihi: 13 Eylöl 2021.
133. American College of Surgeons. COVID-19 Guidelines for Triage of Breast Cancer Patients. <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case/breast-cancer>. Erişim tarihi: 13 Eylöl 2021.
134. Society of Surgical Oncology. Resource for Management Options of Breast Cancer During COVID-19. <https://www.surgonc.org/wp-content/uploads/2020/03/Breast-Resource-during-COVID-19-3.23.20.pdf>. Erişim tarihi: 13 Eylöl 2021.
135. Al-Shamsi HO, Alhazzani W, Alhurajji A, Coomes EA, Chemaly RF, Almuhanma M, Wolff RA, Ibrahim NK, Chua MLK, Hotte SJ, Meyers BM, Elfiki T, Curigliano G, Eng C, Grothey A, Xie C. A Practical Approach to the Management of Cancer Patients During the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International Collaborative Group. *Oncologist.* 2020;25(6):e936-e945.
136. ASPS Statement on Breast Reconstruction in the face of COVID-19 Pandemic. <https://www.plasticsurgery.org/documents/medical-professionals/COVID19-Breast-Reconstruction-Statement.pdf>. Erişim tarihi: 13 Eylöl 2021.
137. London JW, Fazio-Eynullayeva E, Palchuk MB, Sankey P, McNair C. Effects of the COVID-19 Pandemic on Cancer-Related Patient Encounters. *JCO Clin Cancer Inform.* 2020;4:657-665.
138. Baykara O. Kanser tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Balikesir Saglik Bil Derg.* 2016;5(3):154-165.

139. Kutikov A, Weinberg DS, Edelman MJ, Horwitz EM, Uzzo RG, Fisher RI. A war on two fronts: cancer care in the time of COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;172:756–758.
140. Balzora S, Issaka RB, Anyane-Yeboa A, Gray DM, May FP. Impact of COVID-19 on colorectal cancer disparities and the way forward. *Gastrointest Endosc.* 2020;92:946–50.
141. Hanna TP, King WD, Thibodeau S, Jalink M, Paulin GA, Harvey-Jones E, O'Sullivan DE, Booth CM, Sullivan R, Aggarwal A. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;371:m4087.
142. Lee YH, Kung PT, Wang YH, Kuo WY, Kao SL, Tsai WC. Effect of length of time from diagnosis to treatment on colorectal cancer survival: a population-based study. *PLoS One* 2019;14:e0210465.
- 143-NHS England. Clinical commissioning groups cancer assessment 2017/18. 2018. <https://www.england.nhs.uk/commissioning/regulation/ccg-assess/>. Erişim tarihi:5 Ocak 2021.
144. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, Rachet B, Aggarwal A. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol.* 2020;21:1023–1034.
145. Morris EJA, Goldacre R, Spata E, Mafham M, Finan PJ, Shelton J, Richards M, Spencer K, Emberson J, Hollings S, Curnow P, Gair D, Sebag-Montefiore D, Cunningham C, Rutter MD, Nicholson BD, Rashbass J, Landray M, Collins R, Casadei B, Baigent C. Impact of the COVID-19 pandemic on the detection and management of colorectal cancer in England: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(3):199-208.
146. Turnbull C. Effect of COVID-19 on colorectal cancer care in England. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(3):152-154.
147. Rodriguez GM, Ferguson JM, Kurian A, Bondy M, Patel MI. The Impact of COVID-19 on Patients With Cancer: A National Study of Patient. *Am J Clin Oncol.* 2021;10.1097/COC.0000000000000865.

148. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, Daßler-Plenker J, Guerci P, Huynh C, Knight JS, Loda M, Looney MR, McAllister F, Rayes R, Renaud S, Rousseau S, Salvatore S, Schwartz RE, Spicer JD, Yost CC, Weber A, Zuo Y, Egeblad M. Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2020;217(6):e20200652.
149. Middleton EA, He XY, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, Mostyka M, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk AC, Loda M, Cody MJ, Manne BK, Portier I, Harris ES, Petrey AC, Beswick EJ, Caulin AF, Iovino A, Abegglen LM, Weyrich AS, Rondina MT, Egeblad M, Schiffman JD, Yost CC. Neutrophil extracellular traps (NETs) contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood*. 2020;136(10):1169–1179.
150. Albregues J, Shields MA, Ng D, Park CG, Ambrico A, Poindexter ME, Upadhyay P, Uyeminami DL, Pommier A, Küttner V, Bružas E, Maiorino L, Bautista C, Carmona EM, Gimotty PA, Fearon DT, Chang K, Lyons SK, Pinkerton KE, Trotman LC, Goldberg MS, Yeh JT, Egeblad M. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice. *Science*. 2018;361(6409):eaao4227.
151. De Cock JM, Shibue T, Dongre A, Keckesova Z, Reinhardt F, Weinberg RA. Inflammation triggers Zeb1-dependent escape from tumor latency. *Cancer Res*. 2016;76(23):6778–84.
152. Tutuncuoglu B, Cakir M, Batra J, Bouhaddou M, Eckhardt M, Gordon DE, Krogan NJ. The landscape of human cancer proteins targeted by SARS-CoV-2. *Cancer Discov*. 2020;10(7):916–21.
153. De Angelis ML, Francescangeli F, Zeuner A. Breast cancer stem cells as drivers of tumor chemoresistance, dormancy and relapse: new challenges and therapeutic opportunities. *Cancers*. 2019;11(10):1569.
154. Fluegen G, Avivar-Valderas A, Wang Y, Padgen MR, Williams JK, Nobre AR, Calvo V, Cheung JF, Bravo-Cordero JJ, Entenberg D. Phenotypic heterogeneity of disseminated tumour cells is preset by primary tumour hypoxic microenvironments. *Nat Cell Biol*. 2017;19(2):120–32.

155. Fujiya K, Irino T, Furukawa K, Omori H, Makuuchi R, Tanizawa Y, Bando E, T. Safety of prolonged wait time for gastrectomy in clinical stage I gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(10):1964–1968.
156. Oh SY, Lee JH, Lee HJ, Kim TH, Huh YJ, Ahn HS, Suh YS, Kong SH, Kim GH, Ahn SJ, Kim SH, Choi Y, Yang HK. Natural history of gastric cancer: observational study of gastric cancer patients not treated during follow-up. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(9):2905–2911.
157. Rawicz-Pruszyński K, Mielko J, Pudło K, Lisiecki R, Skoczylas T, Murawa D, Polkowski WP. Yield of staging laparoscopy in gastric cancer is influenced by Lauren histologic subtype. *J Surg Oncol.* 2019a;120(7):1148–1153.
158. Baiocchi GL, Giacomuzzi S, Marrelli D, Reim D, Piessen G, Matos da Costa P, Reynolds JV, Meyer HJ, Morgagni P, Gockel I, Lara Santos L, Jensen LS, Murphy T, Preston SR, Ter-Ovanesov M, Fumagalli Romario U, Degiuli M, Kielan W, Mönig S, Kołodziejczyk P, Polkowski W, Hardwick R, Pera M, Johansson J, Schneider PM, de Steur WO, Gisbertz SS, Hartgrink H, van Sandick JW, Portolani N, Hölscher AH, Botticini M, Roviello F, Mariette C, Allum W, De Manzoni G. International consensus on a complications list after gastrectomy for cancer. *Gastric Cancer.* 2019;22(1):172–189.
159. Rawicz-Pruszyński K, Ciseł B, Mlak R, Mielko J, Skórzewska M, Kwietniewska M, Piękała A, Gęca K, Sędlak K, Kurylcio A, Polkowski WP. The role of the lymph node ratio in advanced gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancers.* 2019b;11(12):1914.
160. Mielko J, Rawicz-Pruszyński K, Skórzewska M, Ciseł B, Piękała A, Kwietniewska M, Gęca K, Sędlak K, Kurylcio A, Polkowski WP. Conversion Surgery with HIPEC for Peritoneal Oligometastatic Gastric Cancer. *Cancers.* 2019;11(11):1715.
161. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *Jama.* 2020;324(6):603–5.
162. Au L, Boos LA, Swerdlow A, Byrne F, Shepherd ST, Fendler A, Turajlic S. Cancer, COVID-19, and antiviral immunity: the CAPTURE study. *Cell.* 2020; 183(1):4–10. drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2020;217(6):e20200652.

163. COVID-19 Guidelines for Triage of Colorectal Cancer Patients. [cited 2020 Mar 29]; Available from: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case/colorectal-cancer>
164. AJCC Cancer Staging System. Available from: <https://www.facs.org/quality-programs/cancer/ajcc/cancer-staging>

